



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

21 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2006 (JO du 28 octobre 2008).

**SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé**

**B/60 CIP : 337 804-1**

**SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose**

**60 sachets CIP : 337 806- 4**

**SANOFI-AVENTIS FRANCE**

Vigabatrine

Code ATC : N03AG04 (Antiépileptique)

liste I

Médicament soumis à surveillance particulière.

Prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuropsychiatres

Date de l'AMM : (Procédure de reconnaissance mutuelle)

SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé

25/04/1990

SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose

22/03/1993

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

#### Indications Thérapeutiques :

« - En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.  
- Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West). »

Posologie : cf. R.C.P.

#### Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), les spécialités Sabril ont fait l'objet de 2 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

#### Analyse des données disponibles

Une revue Cochrane<sup>1</sup> a comparé la vigabatrine à un placebo, en association à un autre antiépileptique, dans l'épilepsie partielle pharmaco résistante. Cette méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés conclut à une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises. Les patients traités par vigabatrine sont significativement plus susceptibles d'arrêter le traitement et d'avoir des effets indésirables (somnolence, fatigue).

<sup>1</sup> Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD007302. DOI: 10.1002/14651858.CD007302.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire couvrent la période du 1<sup>er</sup> août 2007 au 31 Janvier 2010. Des modifications du RCP ont été intégrées aux paragraphes 4.4, 4.6, 4.8 et 5.3 (voir annexe).

En décembre 2010, les spécialités SABRIL ont fait l'objet d'une lettre<sup>2</sup> adressée par l'Afssaps aux prescripteurs afin de les informer des cas d'anomalies cérébrales à l'IRM et de mouvements anormaux (incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie) rapportés chez des jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles à des doses élevées de vigabatrine.

Les données acquises de la science sur l'épilepsie partielle résistante<sup>3,4,5</sup> et les spasmes infantiles<sup>6</sup> et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu mentionné dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 4 octobre 2006.

#### Réévaluation du service médical rendu

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. La répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut avoir des conséquences graves selon les circonstances de leur survenue et entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Le syndrome de West s'accompagne d'un ralentissement du développement de l'enfant, voire d'une régression.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ce sont des médicaments de première intention pour les spasmes infantiles et de deuxième intention et en association pour l'épilepsie partielle résistante.

Il n'existe aucune alternative thérapeutique strictement comparable à ces spécialités pour l'indication spasmes infantiles, mais il existe des alternatives thérapeutiques pour l'indication traitement des épilepsies partielles résistantes.

Le service médical rendu par ces spécialités reste **important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

<sup>2</sup> AFSSAPS - Lettre aux professionnels - Information importante de pharmacovigilance : anomalies cérébrales à l'IRM et mouvements anormaux chez les enfants traités par SABRIL (vigabatrine) ; 20/12/2010

<sup>3</sup> National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

<sup>4</sup> Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE

<sup>5</sup> Glauser T, Ben-Menachem E et al. International League Against Epilepsy Treatment Guidelines : Evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, Epilepsia, 2006 ; 47:1094-1120.

<sup>6</sup> Le syndrome de West. site d'Orphanet.<http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894.pdf>

## **Annexe : modifications du RCP des spécialités Sabril intervenues depuis le dernier renouvellement d'inscription**

### **- 4.4 Mises en gardes et précautions emploi**

- 04 février 2008 - Ajout de :
  - « Les fréquences des anomalies du champ visuel, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique 5.1 »
  - « Une aggravation des anomalies du champ visuel après arrêt du traitement ne peut-être exclue. »
  - « Les fréquences des ACV, déterminées dans une étude clinique en ouvert, sont présentées dans la rubrique 5.1. Un lien possible entre le risque d'ACV et l'importance de l'exposition à la vigabatrine, en terme de dose journalière (de 1 gramme à plus de 3 grammes) et en terme de durée de traitement (maximum pendant les 3 premières années) a été montré dans cette étude. »
- 29 avril 2009 - Ajout du risque suicidaire
  - « Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés *versus* placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la vigabatrine. Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires. »
- 12 Novembre 2010 - Affections neurologiques et psychiatriques
  - Ajout de « Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM, en particulier chez les jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles avec des doses élevées de vigabatrine. Les conséquences cliniques de ces anomalies ne sont pas connues à ce jour.
  - Des mouvements anormaux incluant dystonies, dyskinésies et hypertonie ont été rapportés chez des patients traités pour des spasmes infantiles. Le rapport bénéfice/risque de la vigabatrine doit être évalué pour chaque patient. En cas d'apparition de nouveaux mouvements anormaux pendant le traitement par la vigabatrine, une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement peut-être envisagé. »

### **- 4.6 Grossesse et Allaitement**

- 31 octobre 2006 - Mise à jour de la rubrique avec 4 sous-rubriques détaillées : Femme en âge de procréer-Contraception / Grossesse / Fertilité / Allaitement
- 04 février 2008 - Mise à jour, paragraphe modifié :
  - « Selon les données d'un nombre limité des grossesses exposées à la vigabatrine signalées par notifications disponibles spontanées, des issues anormales (avortement spontané ou anomalies congénitales) ont été rapportées dans la descendance des mères prenant de la vigabatrine.
  - Compte tenu du nombre limité de données disponibles et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors des grossesses qui ont été rapportées, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'éventuel effet malformatif de la vigabatrine lorsque celle-ci est administrée pendant la grossesse. »

### **- 4.8 Effets indésirables**

- 31 octobre 2006 - Ajout de « des cas de troubles du langage ont été rapportés »
- 04 février 2008 - Nouvelle présentation des Effets indésirables (classification MedDRA)  
 Troubles du système nerveux
  - Fréquent : ajout des événements « trouble de l'élocution », et « diminution des facultés mentales (troubles de l'idéation) ». Changement du libellé « troubles de la concentration mentale » par « troubles de l'attention »
  - Peu fréquent : ajout de la définition de l'ataxie « troubles de la coordination »
 Troubles psychiatriques :
  - Fréquent : suppression de « troubles de l'idéation » intégrés dans les Troubles du système nerveux
  - Peu Fréquent : changement du libellé « psychose » par « troubles psychotiques »
 Troubles hépato-biliaires :
  - Très rares : ajout « hépatite »
- 12 Novembre 2010 - Affections du système nerveux  
 Ajout de « Fréquence indéterminée : Des cas d'anomalies cérébrales ont été rapportés à l'IRM (voir rubrique 4.4). Mouvements anormaux, incluant dystonie, dyskinésie et hypertonie, isolées ou associées à des anomalies de l'IRM ont été rapportés (voir rubrique 4.4). »

- 5.3. Données de sécurité précliniques

Paragraphe supprimé « Dans l'espèce humaine, aucun cas d'œdème intramyélinique n'a été mis en évidence. Des examens n'ont pas mis en évidence d'anomalies neurologiques : potentiels évoqués, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, analyse du LCR et, dans un petit nombre de cas, analyse neuropathologique de prélèvements cérébraux