

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TROBALT (retigabine), antiépileptique

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire

L'essentiel

- ▶ TROBALT est indiqué à partir de 18 ans, en association à d'autres antiépileptiques, dans l'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire.
- ▶ Son efficacité en association a été démontrée *versus* placebo. Sa quantité d'effet est du même ordre que celle d'autres antiépileptiques utilisés dans cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Dans l'épilepsie partielle de l'adulte, l'association de deux antiépileptiques n'est recommandée qu'après l'échec d'au moins deux monothérapies (carbamazépine, acide valproïque, oxcarbamazépine)
On doit éviter d'utiliser plus de deux antiépileptiques. Lorsqu'on associe des antiépileptiques, l'augmentation très progressive des doses de chacun limiterait la survenue d'effets indésirables.
Les données sont insuffisantes pour permettre de privilégier une association particulière.
Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
La rétigabine est un médicament de deuxième intention qui doit être utilisé en association à un autre antiépileptique après échec d'au moins deux monothérapies.

Données cliniques

Trois essais en double aveugle ont comparé la rétigabine en association au placebo dans l'épilepsie partielle. Les patients inclus avaient au moins 4 crises par mois, en dépit d'un traitement stable par 1 à 3 antiépileptiques.

La première étude a comparé au placebo trois posologies de rétigabine (600, 900 ou 1 200 mg/j en trois prises) avec une phase d'entretien de 8 semaines. La deuxième étude a comparé au placebo une posologie de rétigabine (1 200 mg/j en trois prises) et la troisième a comparé au placebo deux posologies de rétigabine (600 et 900 mg/j en trois prises), avec une phase d'entretien de 12 semaines.

- Le pourcentage de répondeurs (critère principal), défini par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence mensuelle des crises entre la phase d'observation et la phase d'entretien, a été plus élevé avec la rétigabine qu'avec le placebo :
 - avec 1 200 mg/j dans deux études : 33 % *versus* 15,6 % et 55,5 % *versus* 22,6 % ;
 - avec 900 mg/j dans deux études : 31,6 % *versus* 15,6 % et 47 % *versus* 18,9 % ;
 - avec 600 mg dans une étude : 38,6 % *versus* 18,9 %, alors que la différence n'était pas significative dans une autre étude (23,2 % *versus* 15,6 %).
- La réduction médiane de la fréquence mensuelle des crises (autre critère principal), défini par la réduction médiane par rapport à la valeur de base de la fréquence mensuelle des crises entre la phase d'observation et la phase en double aveugle, a été plus importante avec la rétigabine qu'avec le placebo :
 - avec 1 200 mg/j dans deux études : 35,2 % *versus* 13,1 % et 44,3 % *versus* 17,5 % ;
 - avec 900 mg/j dans deux études : 29,3 % *versus* 13,1 % et 39,9 % *versus* 15,9 % ;
 - avec 600 mg dans une étude : 27,9 % *versus* 15,9 %, alors que la différence n'était pas significative dans une autre étude (23,4 % *versus* 13,1 %).

- La quantité d'effet, en particulier pour les doses de 900 et 1 200 mg/j, est du même ordre que celles d'autres antiépileptiques.
- Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événements indésirables dans les études contrôlées a été de 8 à 12,5 % avec le placebo, de 17 à 21 % avec retigabine 600 mg/j, de 22,1 à 26 % avec retigabine 900 mg/j et de 31 à 31,1 % avec retigabine 1 200 mg/j. Ces valeurs sont plus élevées que celles observées dans les études cliniques de la plupart des autres antiépileptiques commercialisés au cours des dernières années.
Les événements indésirables les plus souvent observés et dose-dépendants ont été : somnolence, étourdissements, fatigue, vertiges, confusion, troubles du langage, tremblements, amnésie. Une augmentation des transaminases, le plus souvent modérée et transitoire, et une prise de poids modérée ont été aussi plus fréquemment observées dans les groupes traités.
Des événements indésirables d'intérêt particulier ont été identifiés : hallucinations et psychoses dose-dépendantes, observées uniquement dans les groupes traités, troubles rénaux ou urinaires (rétention, lithiase rénale), augmentation modérée et dose-dépendante de l'intervalle QT.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TROBALT est important.
- TROBALT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux autres spécialités indiquées en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

