

AVIS DE LA COMMISSION

16 juillet 2003

EPITOMAX 15 mg, gélule
EPITOMAX 25 mg, gélule
EPITOMAX 50 mg, gélule
Boîtes de 28

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé
EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé
EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé
Boîtes de 28

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Topiramate

Liste I

Date des AMM et rectificatifs :

- 8 juillet 1996 pour EPITOMAX 50 et 200mg comprimé pelliculé
- 11 mars 1997 pour EPITOMAX 100mg comprimé pelliculé
- 24 août 1998 pour EPITOMAX 15, 25 et 50mg, gélule
- 3 mars 2003 : rectificatif d'AMM pour les différentes spécialités (modification de l'indication et de la population (inclusion des enfants de 2 à 4 ans)).

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription pour modification d'indication : « traitement des crises d'épilepsie généralisées et partielles en monothérapie après échec d'un traitement antérieur chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans » .

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : topiramate

1.2. Indications

Chez l'adulte et l'enfant **à partir de 2 ans** :

Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation) :

.En monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,

.En association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

1.3. Posologie

Dans le traitement en monothérapie après échec d'un traitement antérieur :

- Chez l'adulte et le sujet âgé (ne présentant pas d'insuffisance rénale)

La dose recommandée pour l'utilisation du topiramate en monothérapie est de 100 mg par jour.

Commencer le traitement avec une dose de 25 mg le soir pendant une semaine.

La posologie doit être progressivement augmentée de 25 ou 50 mg par jour administrés en 2 prises, par paliers d'une ou deux semaines.

La dose journalière maximale recommandée est de 500 mg.

Certains patients présentant des formes réfractaires d'épilepsie ont toléré des doses de 1000 mg/jour de topiramate en monothérapie.

- Chez l'enfant à partir de 2 ans :

Commencer le traitement avec une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour en une prise le soir pendant une semaine, puis augmenter la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour, en 2 prises, par paliers d'une à deux semaines.

La dose journalière totale recommandée en monothérapie est de 3 à 6 mg/kg.

Cf RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

N	:	Système nerveux
O3	:	Antiépileptiques
AX	:	Autres antiépileptiques
11	:	Topiramate

2.2. Médicaments de comparaison

2.2.1 Antiépileptiques indiqués en seconde intention après échec d'un traitement antérieur

- Epilepsies généralisées :

Après échec d'une ou plusieurs monothérapies (LAMICTAL ou DEPAKINE), le choix se fait entre EPITOMAX et une association avec deux des 3 antiépileptiques précédents.

- Epilepsies partielles :

Après échec d'une monothérapie de première intention, le choix se fait entre monothérapie de substitution (EPITOMAX) ou bithérapie (incluant les antiépileptiques de première intention et GABITRIL indiqué uniquement en association).

Parmi les antiépileptiques, le topiramate est seul indiqué en monothérapie après échec d'un traitement antérieur.

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antiépileptiques.

2.2.3 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement:
(acide valproïque) DEPAKINE
- le plus économique en coût de traitement :
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies inter et intra-individuelles au cours de la maladie.
- le dernier inscrit :
(oxcarbazépine) TRILEPTAL, suspension buvable (JO 25/06/2003)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude comparative topiramate/valproate/carbamazépine

Etude multicentrique randomisée double aveugle comparant en monothérapie de première intention 2 posologies de topiramate (TPM 100 et 200mg/ jour) au valproate de sodium (VPA, 1 250mg/jour) et à la carbamazépine (CBZ, 600mg/jour) chez des sujets ayant une épilepsie récemment diagnostiquée.

Critères d'inclusion, notamment :

- Patients de 6 ans et plus (poids > 30kg)

- diagnostic d'épilepsie récent avec au moins 1 crise non provoquée dans les 3 mois précédant l'inclusion
- absence de traitement par un médicament antiépileptique ou traitement en monothérapie de durée inférieure à 6 semaines.

Les patients étaient répartis en deux groupes en fonction du choix de traitement initial du prescripteur, acide valproïque ou carbamazépine. Au sein de chacun de ces 2 groupes les patients étaient randomisés en 3 bras : topiramate 100mg, topiramate 200mg ou traitement choisi initialement (acide valproïque ou carbamazépine).

621 patients ont été inclus dans l'essai.

La période de double aveugle sur laquelle porte les résultats présentés comprenait :

- une phase de titration (28 jours pour le TPM 100 et 35 jours pour le TPM 200mg)
- une phase de traitement à posologie constante d'au moins 6 mois après randomisation du dernier patient.

3.1. Efficacité

3.1.1 Analyse et critères :

Première analyse : comparaison TPM 100 et TPM 200

Critère : délai avant la première crise

N.B : les résultats sur ce critère entre TPM 100 et TPM 200 fondent les comparaisons faites sur la deuxième analyse.

Deuxième analyse : comparaison TPM / Traitements de référence

Critères :

- délai avant sortie d'essai (critères de sortie retenus : inefficacité, effets indésirables/décès, perdus de vue, choix du patient)
- délai avant la première crise
- patients sans crise au cours des 6 derniers mois de traitement.

3.1.2 Résultats :

Dans la population en ITT (613 patients), le temps médian de traitement des patients a été de 244 jours et 62% des patients ont été traités pendant au moins 6 mois.

Première analyse : délai avant première crise :

	Traitement initial CBZ		Traitement initial VPA	
	TPM 100mg (n= 128)	TPM 200mg (n= 126)	TPM 100mg (n= 73)	TPM 200mg (n= 69)
Temps médian avant la première crise (jours)	225	323	373	179

Il n'est pas mis en évidence de différence entre les dosages 100 et 200mg de topiramate sur le délai avant première crise.

Le temps médian avant la première crise pour les patients des groupes traités par VPA et CBZ n'est pas précisé.

Deuxième analyse :

Aucune différence significative n'ayant été démontrée entre les 2 dosages dans l'analyse initiale, l'analyse secondaire a été réalisée en regroupant les résultats des 2 dosages TPM 100/200mg.

■ Délai avant sortie d'essai,

47% des patients traités par TPM 100mg ou TPM 200mg, 46% par CBZ et 47% des patients traités par VPA ont été traités au delà de 6 mois.

	TPM 100/200mg (n= 264)	CBZ 600mg/j (n= 126)	TPM 100/200mg (n= 145)	VPA 1250mg/j (n= 78)
Délai avant sortie d'essai (jours)	610	434	378	308

Il n'est pas mis en évidence de différence entre le topiramate et les traitements de référence sur le délai avant sortie d'essai.

Motifs et fréquence des sorties d'essai :

	TPM 100mg (n= 210)	TPM 200mg (n= 199)	VPA 1250mg/j (n= 78)	CBZ 600mg/j (n= 126)
Sorties d'essai	91 (43%)	95 (48%)	43 (55%)	56 (44%)
Effets indésirables	40 (19%)	55 (28%)	18 (23%)	32 (25%)
Inefficacité	23 (11%)	18 (9%)	9 (12%)	10 (8%)
Choix du sujet	18 (9%)	16 (8%)	9 (12%)	7 (6%)
Perdus de vue	8 (4%)	5 (3%)	6 (8%)	7 (6%)

■ Patients sans crise

Nombre de patients sans crise sur les 6 derniers mois de traitement en double aveugle:

	TPM 100mg (n= 210)	TPM 200mg (n= 199)	VPA 1250mg/j (n= 78)	CBZ 600mg/j (n= 126)
Patients sans crise	102 (48,6%)	88 (44,2%)	34 (43,6%)	56 (44,4%)

3.2. Effets indésirables

Le pourcentage de patients sortis d'essai pour effets indésirables a été comparable dans chacun des groupes TPM (100mg + 200mg), VPA et CBZ (environ 25%). La fréquence des effets indésirables a été également comparable entre les 3 groupes mais le profil de tolérance reste spécifique à chaque spécialité.

Les effets indésirables liés au TPM sont dose-dépendants et les sorties d'essai pour effet indésirable ont été moins fréquentes sous TPM 100mg que sous TPM 200mg (19% versus 28%);

Effets indésirables neuropsychiques plus fréquemment observés (en %) sous TPM :

	TPM 100mg (n= 210)	TPM 200mg (n= 199)	CBZ (n= 126)	VPA (n= 78)
Paresthésies	25%	33%	4%	3%
Anorexie	11%	14%	5%	4%
Dépression	8%	11%	4%	3%
Insomnie	10%	7%	3%	1%
Nervosité	7%	9%	2%	-

Un effet indésirable neuropsychique était à l'origine de 80% des sorties d'essai pour le groupe TPM (76 patients sur 95 sortis d'essai).

Dans le groupe traité par CBZ, 34% des sorties d'essai pour effet indésirable étaient liées à un rash et 34% à un effet indésirable gastro-intestinal.

Dans le groupe traité par VPA, l'alopécie, la prise de poids, le tremblement ont constitué les motifs les plus fréquents de sorties d'essai.

Des effets indésirables graves ont été observés pour 7,8% des patients (32/410) du groupe TPM (aggravation des crises, confusion, dépression).

Dans le groupe traité par VPA, des effets indésirables graves ont été observés chez 4 sujets (5%) : aggravation des crises, carcinome rénal et cérébral.

Dans le groupe traité par CBZ, 8 sujets (6%) ont eu des effets indésirables graves : effets gastro-intestinaux, aggravation des crises, hypertension.

3.3. Conclusion

Il n'a pas été montré de différence en termes d'efficacité ou de fréquence d'effets indésirables entre le traitement par topiramate, et les traitements de référence, carbamazépine ou valproate.

Les effets indésirables neuropsychiques sont plus fréquents sous TPM qu'avec les traitements de comparaison et sont à l'origine de la majorité des arrêts de traitement.

Le pourcentage de patients sans crise sur les 6 derniers mois de traitement en mono thérapie varie entre 43 et 48% entre les différents groupes.

La fréquence des sorties d'essai est comparable entre les 3 traitements (de l'ordre de 50%).

Par ailleurs, les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants de moins de 6 ans traités par TPM sont peu nombreuses.

Les troubles du langage n'ont pas été étudiés spécifiquement. Si ils ne sont pas, dans l'étude, observés plus fréquemment que dans les groupes de traitements de référence, ils constituent en pratique un effet indésirable notable.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsies sont des affections graves pouvant entraîner une altération marquée de la qualité de vie.

L'efficacité du topiramate en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie est établie. Les effets indésirables neuropsychiques sont fréquents : troubles cognitifs et dépression notamment.

Le rapport efficacité/effets indésirables du topiramate est important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif de seconde intention, utilisé en mono-thérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique après échec d'un traitement antérieur.

Dans le cadre de la monothérapie de seconde intention, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses pour le traitement des enfants de 2 à 12 ans : (valproate de sodium (2 à 12ans), carbamazépine et oxcarbazépine (à partir de 6 ans) indiqués en première intention).

Chez l'adulte, le valproate de sodium et la lamotrigine constituent les alternatives de monothérapie de large spectre dans le traitement des épilepsies généralisées mais sont indiquées en première intention. Pour le traitement des épilepsies partielles, les alternatives en monothérapie sont plus nombreuses mais la pharmacorésistance plus élevée.

Le niveau de Service Médical Rendu par EPITOMAX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre de son extension d'indication, EPITOMAX élargit la gamme des antiépileptiques de large spectre indiqués en monothérapie : Amélioration du Service Médical Rendu modeste (niveau III) dans la prise en charge actuelle des enfants épileptiques à partir de 2 ans.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'a pas été retrouvé de référentiels français pour le traitement de l'épilepsie. Les recommandations internationales sont peu nombreuses.

Les essais cliniques comparant les différents médicaments antiépileptiques entre eux sont peu nombreux et les éléments de preuve permettant d'établir un choix rationnel en termes d'efficacité entre les différents médicaments dans une même forme d'épilepsie sont insuffisants.

En effet le choix du traitement dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient.

Le traitement est initié en monothérapie. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquate du traitement, une monothérapie de seconde intention peut être instaurée progressivement.

Une bithérapie peut également être envisagée à ce stade. Le choix entre la monothérapie substitutive ou l'association est guidé par les caractéristiques du syndrome épileptique ; le maintien d'une monothérapie peut être préféré car elle limite le risque d'interactions médicamenteuses et facilite l'observance au traitement. La polythérapie est alors réservée à l'échec de deux ou plusieurs monothérapies successives.

Si la suppression des crises est obtenue après addition d'un antiépileptique, le passage progressif à une monothérapie avec le dernier traitement introduit est envisageable.

Place d'EPITOMAX :

Dans le traitement des épilepsies généralisées (crises toniques, cloniques ou tonicocloniques) ou partielles, la place du topiramate se situe en seconde intention, soit en monothérapie substitutive après échec d'une ou plusieurs premières monothérapies, soit en association avec un autre antiépileptique.

♦ En monothérapie chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

Dans les crises généralisées EPITOMAX représente une alternative de seconde intention après échec des traitements de première intention : valproate de sodium et lamotrigine.

Dans les crises partielles, EPITOMAX représente une alternative après échec au traitement par : carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et gabapentine indiqués en monothérapie de première intention.

♦ En monothérapie chez l'enfant de 2 à 12 ans :

EPITOMAX représente une alternative de seconde intention après échec au traitement par valproate, carbamazépine ou oxcarbazépine (à partir de 6 ans) en fonction du type de crise.

Le topiramate n'est pas indiqué dans l'épilepsie de type « absence ».

Modalités de traitement :

- La posologie d'entretien sera installée progressivement selon le schéma défini dans l'AMM.

Les effets indésirables du topiramate conduisent à recommander :

- une hydratation suffisante (risque de lithiase rénale),
- une surveillance ophtalmologique (survenue de myopie aiguë),
- un suivi neuropsychique,
- un suivi de la courbe de poids, en particulier chez l'enfant en croissance (risque de perte de poids)

Interactions avec les autres médicaments antiépileptiques :

Une modification de RCP récente introduit une précaution d'emploi (risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie) avec surveillance lors de l'association avec le valproate de sodium.

Le taux plasmatique des autres antiépileptiques dits « classiques » (phénytoïne, phénobarbital, primidone, carbamazépine), n'est pas modifié (sauf occasionnellement pour la phénytoïne pour laquelle il conviendra de surveiller le taux plasmatique) lors de l'introduction du TPM.

Le taux plasmatique du TPM est diminué lors d'association avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques ; un ajustement des doses du topiramate est alors nécessaire.

4.4. Population cible

La population cible d'EPITOMAX est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- nombre de personnes, âgées de 2 ans et plus : 58 101 416 au 1^{er} janvier 2003,
- prévalence de l'épilepsie comprise entre 5% et 7% dans la population générale,
- réponse à la monothérapie de première intention : 60 à 70 %.

La population cible correspondant au traitement en monothérapie de seconde intention n'a pas été individualisée et est incluse, comme pour l'avis précédent (Avis EPITOMAX du 17/02/1999) dans la population globale des patients traités après échec (soit en monothérapie substitutive, soit en association) d'un traitement de première intention.

La population cible des enfants de 2 à 4 ans incluse dans le nouveau libellé d'indication est faible (estimée inférieure à 2 500 patients).

Sur ces bases, la population cible totale d'EPITOMAX serait comprise entre 115 000 et 160 000 patients.