

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

19 décembre 2001

TRILEPTAL 60mg/ml, suspension buvable
Flacon de 250ml

NOVARTIS PHARMA S.A.

Oxcarbazépine

Liste II

Date l'AMM : 26 octobre 2001

Motifs de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif : Oxcarbazépine

Originalité : suspension buvable, complément de la gamme TRILEPTAL comprimé 150, 300 et 600mg.

Indications

- Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

Posologie

En monothérapie comme en association, le traitement par l'oxcarbazépine débute par une dose cliniquement efficace, répartie en deux prises par jour. La dose peut être augmentée selon la réponse clinique du patient. Lorsqu'on substitue l'oxcarbazépine à un autre antiépileptique, la dose de ce dernier doit être réduite progressivement lors de l'instauration du traitement. Lors d'associations, la charge médicamenteuse antiépileptique globale du patient étant accrue, il peut être nécessaire de réduire la dose d'antiépileptique associé et/ou d'augmenter plus lentement la dose de l'oxcarbazépine. L'oxcarbazépine peut être prise avec ou sans aliments.

Avant de prendre la suspension buvable, secouer énergiquement le flacon et préparer la dose immédiatement après.

A doses égales, la suspension buvable et les comprimés d'oxcarbazépine sont interchangeables.

Les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à tous les patients ayant une fonction rénale normale. Une surveillance de la concentration plasmatique du médicament n'est pas nécessaire.

Adultes

Monothérapie

Le traitement peut être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises. La dose pourra être augmentée par paliers de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2 400 mg/jour.

Des essais cliniques contrôlés en monothérapie ont montré que la dose de 1 200mg/jour est efficace chez des patients non traités par d'autres antiépileptiques. Néanmoins, une dose de 2 400 mg/jour s'est révélée efficace dans les épilepsies réfractaires de patients dont le traitement par d'autres antiépileptiques a été substitué par l'oxcarbazépine en monothérapie.

Chez des patients hospitalisés, la posologie a pu être augmentée jusqu'à 2 400 mg/jour

sur une période de 48 heures.

Traitement en association à un autre traitement antiépileptique

Le traitement peut être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises. La dose pourra être augmentée par paliers de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.

Lors d'un essai clinique contrôlé avec des traitements associés, des posologies quotidiennes de 600 à 2 400 mg se sont avérées efficaces. Cependant, la majorité des patients n'a pu tolérer la dose de 2 400 mg/jour sans une réduction de la posologie des antiépileptiques associés, essentiellement en raison des effets indésirables sur le système nerveux central.

Dans les études cliniques, des posologies quotidiennes supérieures à 2 400 mg/jour n'ont pas été étudiées de façon systématique.

Sujets âgés

L'adaptation de la posologie est recommandée chez le sujet âgé ayant une fonction rénale altérée. Chez les patients présentant un risque d'hyponatrémie, la natrémie devra être contrôlée avant l'instauration du traitement et pendant le traitement.

Enfants

En monothérapie comme en association, le traitement peut être instauré avec une dose de 8-10 mg/kg/jour, répartie en deux prises. Lors de l'utilisation en association, des effets thérapeutiques sont observés avec une dose d'entretien moyenne d'environ 30mg/kg/jour. La dose pourra être augmentée par paliers de 10 mg/kg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 46 mg/kg/jour, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée.

L'oxcarbazépine est indiquée chez l'enfant à partir de 6 ans. La tolérance a été étudiée chez l'enfant à partir de 2 ans.

Toutes ces recommandations posologiques sont basées sur les doses étudiées lors des études cliniques portant sur tous les groupes d'âge. Néanmoins, des doses initiales plus faibles peuvent être envisagées si nécessaire.

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'altération légère à modérée de la fonction hépatique. L'oxcarbazépine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une altération de la fonction rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min), le traitement par l'oxcarbazépine doit débuter à une posologie réduite de moitié par rapport à la posologie initiale habituelle (soit 300 mg/jour), la dose sera ensuite augmentée avec des intervalles d'au moins une semaine afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. L'augmentation de la posologie chez l'insuffisant rénal peut nécessiter une surveillance accrue.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux
03 : Antiépileptiques
A : Antiépileptiques
F : Dérivés du carboxamide
02 : Oxcarbazépine

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux
C6 : Convulsion/Epilepsie
P3 : Antiépileptiques (anticonvulsivants) actifs sur les épilepsies partielles
P3-1 : Médicaments de première intention
P3-2 : Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, et médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments indiqués dans le traitement des crises d'épilepsie partielles et pouvant être administrés sous forme buvable :
 - valproate de Sodium (DEPAKINE) solution buvable et sirop à 200mg/ml,
 - carbamazépine (TEGRETOL) suspension buvable 100 mg/5 ml
 - lamotrigine (LAMICTAL 2mg, 5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg) en comprimé dispersible (chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : en monothérapie de substitution ou en association ; chez l'enfant de 2 à 12 ans : en association)
 - clonazépan (RIVOTRIL) solution buvable 2,5mg/ml
- vigabatrin (SABRIL)* 500mg sachet, poudre pour suspension buvable

* indiqué en association avec un autre traitement antiépileptique, dans le traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

- Autres spécialités indiquées dans le traitement des crises d'épilepsie partielles :
 - gabapentine (NEURONTIN) ;
 - phénobarbital (GARDENAL, APAROXAL, ALEPSAL) ;
 - phénytoïne (DI-HYDAN) ;
 - primidone (MYSOLINE).
- En association de deuxième intention :

tiagabine (GABITRIL) ;
topiramate (EPITOMAX).

- Médicaments à même visée thérapeutique : les antiépileptiques.
- **Evaluation concurrentielle**

Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- . le premier en nombre de journées de traitement :
DEPAKINE
- . le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
GARDENAL
- . le dernier inscrit :
TRILEPTAL comprimé

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (2001)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

La forme suspension buvable n'a pas fait l'objet d'études cliniques particulières.

Une étude de bioéquivalence entre la forme suspension buvable et le comprimé a été menée.

A doses égales, suspension et comprimé sont interchangeables.

Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsies sont des affections graves.

Le produit a démontré son efficacité chez les patients souffrant de crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

Les données de pharmacovigilance depuis la commercialisation en France de la forme comprimé, rapportent avec cette forme pharmaceutique, 77 notifications (mars 2001- août 2001) dont 38 notifications d'effet indésirables graves (8 troubles cutanés, 10 troubles métaboliques, 6 troubles neurologiques).

Au niveau international, de rares cas de pancréatites et de dépressions médullaires ont été rapportés.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives, notamment sous forme buvable.
La place de cette spécialité dans le traitement des crises épileptiques partielles est importante. Elle peut être prescrite en 1^{ère} intention, en 2^{ème} intention ou en association.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité est un complément de gamme justifié en pédiatrie facilitant l'instauration et l'adaptation du traitement chez l'enfant de plus de 6 ans et de moins de 30kg (posologie d'entretien de 30mg/kg/jour).

L'Amélioration du Service Médical Rendu est de niveau IV par rapport à la forme comprimé de TRILEPTAL.

La commission regrette l'absence de données sur l'adaptation de posologie chez les sujets âgés.

Stratégie thérapeutique recommandée

L'oxcarbazépine peut être administrée en première ou deuxième intention, en monothérapie ou en association.

L'oxcarbazépine permet une titration rapide.

Contrairement à la carbamazépine, le traitement par l'oxcarbazépine ne nécessite pas de surveillance biologique systématique (hématologique, rénale, hépatique). Cependant, de très rares cas d'hépatites ayant été rapportés dont l'évolution a été favorable dans la majorité des cas, lorsqu'une anomalie hépatique est suspectée, un contrôle de la fonction hépatique devra être réalisé et l'interruption du traitement par l'oxcarbazépine envisagée.

Aucun phénomène d'auto-induction n'a été observé avec l'oxcarbazépine.

Interactions médicamenteuses :

Des études in vitro et in vivo ont démontré que l'oxcarbazépine a un potentiel d'interaction très inférieur à celui de la carbamazépine.

Population cible :

La population cible de Trileptal est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de patients épileptiques âgés de 6 ans et plus compris entre 350 000 et 450 000 personnes.
- une fréquence des épilepsies partielles proche de 60%

Sur ces bases, la population cible de Trileptal, telle que définie dans l'autorisation de mise sur le marché, serait de l'ordre de 210 000 à 270 000 patients.

Les enfants âgés de 6 à 12 ans devraient être les principaux bénéficiaires de la forme buvable, soit une population comprise entre 4 000 et 14 000 patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l' indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement :

Il est adapté principalement au traitement de l'enfant de plus de 6 ans dont le poids est inférieur à 30kg.

Taux de remboursement : 65%