



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15/02/2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 04 novembre 2000 (JO daté du 16/12/2000).

GABITRIL 5 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 50 comprimés (CIP : 341 260-2)

GABITRIL 10 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 50 comprimés (CIP : 341 262-5)

GABITRIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 50 comprimés (CIP : 341 264-8)

Laboratoire Cephalon

Tiagabine

Liste I

Date de l'AMM :
GABITRIL 5 mg, 10 mg et 15 mg – 14 juin 1996
GABITRIL 2,5 mg – 30 novembre 1999

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

Renouvellement conjoint :
GABITRIL 2,5 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 20 comprimés (CIP : 352 897-7)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tiagabine

1.2. Indications

Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. Ces médicaments sont réservés à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans.

1.3. Posologie

La dose journalière doit être divisée en 3 prises.

Gabitril est administré oralement et doit être pris au cours des repas.

Adulte et adolescent de plus de 12 ans : la dose initiale de tiagabine est de 7,5 à 15 mg/jour, suivie d'augmentations hebdomadaires par paliers de 5 à 15 mg/jour. Chez les patients traités par inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien est de 30 à 50 mg/jour. Des doses allant jusqu'à 70 mg/jour sont bien tolérées.

Pour les patients non traités par inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien sera réduite initialement à 15-30 mg/jour.

Insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques et personnes âgées : cf RCP.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 23 octobre et du 6 novembre 1996

GABITRIL 5 mg, 10 mg et 15 mg apportent une ASMR de type IV. 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 les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 31 mai 2000

De rares cas de déficits du champ visuel ont été rapportés et ont conduit à une modification de l'AMM le 30 novembre 1999.

Cet avis est établi dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu de ces spécialités. Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 14 février 2001 – réévaluation du SMR

Le niveau de service médical rendu pour GABITRIL 5 mg, 10mg et 15 mg est modéré.

Avis de la commission du 11 juillet 2001

Le niveau de SMR de GABITRIL est modéré et GABITRIL 2,5 mg n'apporte pas d'ASMR par rapport à la forme comprimé pelliculé sécable à 5 mg. Avis favorable à l'inscription de GABITRIL 2,5 mg 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 à la posologie AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

N : Système nerveux
N03 : Antiépileptiques
N03A : Antiépileptiques
N03AG : dérivés d'acide gras
N03AG06 : Tiagabine

3.2. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antiépileptiques indiqués dans le traitement des épilepsies partielles après échec d'un traitement antiépileptique antérieur, en association.

EPITOMAX (Topiramate)
NEURONTIN (gabapentine)
KEPPRA (lévétiracétam)

SABRIL (vigabatrin) : uniquement après échec de tous les autres antiépileptiques.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé les résultats de 4 études ouvertes :

- L'étude Salas-Puig¹, non publiée, a évalué l'efficacité et la tolérance de tiagabine en association à d'autres antiépileptiques chez des patients atteints d'épilepsie partielle avec ou sans crise secondaire généralisée. 1.227 patients ont été inclus. Le critère principal d'efficacité a été le taux de répondeurs (patients pour lesquels a été observée une réduction d'au moins 50 % des crises par rapport à l'état initial) : après 6 mois de traitement, 38,4 % des patients ont été répondeurs.
- L'étude Jedrzejczak² a évalué l'efficacité et la tolérance de tiagabine en association à d'autres antiépileptiques dans le traitement des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Après 16 semaines de suivi, 71,4 % des patients ont présenté une réduction d'au moins 50 % des crises par rapport à l'état initial.
- L'étude Bauer³ a inclu 574 patients atteints d'épilepsie partielle. A la fin de la période d'observation, 12,3 % des patients ne présentaient plus de crises. La fréquence moyenne des crises a diminué de 4,5 à 2 crises par semaine.
- L'étude Arroyo⁴ a évalué l'efficacité et la tolérance de tiagabine chez des patients atteints d'épilepsie partielle pharmaco-résistante. Après un suivi de 1 an, 81,7 % des

¹ Salas-Puig J. Gabitril epilepsy observational study (GEOS), a multinational observational study of tiagabine in partial epilepsy. International Epilepsy Congress, Lisbon 2003.

² Jedrzejczak J. Tiagabine as add-on therapy may be more effective with valproic acid-open label, multicentre study of patients with focal epilepsy. *European Journal of Neurology* 2005, 12 : 176-180.

³ Bauer J, Bergmann A, Reuber M, Stodieck SR, Genton P. Tolerability of tiagabine: a prospective open-label study. *Epileptic Disord.* 2002 Dec; 4 (4) : 257-60.

⁴ Arroyo S, Salas-Puig J. An open study of tiagabine in partial epilepsy. *Rev Neurol.* 2001; 32 (11): 1041-6.

patients ont eu une réduction de plus de 50 % du nombre de crises.

Ces études ne permettent pas de modifier le précédent avis de la Commission de Transparence (14 février 2001).

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer dans les panels de prescriptions.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

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

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

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu de ces spécialités est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique⁵

La monothérapie est recommandée en première intention, en particulier la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur effet bénéfice/risque comparativement à la phénytoïne et au phénobarbital (recommandation de grade C).

Un traitement à doses optimales par la carbamazépine doit être utilisé au moins une fois dans le cadre de cette monothérapie (accord d'experts).

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques est déconseillée.

Aucune association particulière ne fait l'objet d'une recommandation.

D'un point vu de bonne pratique médicale, lorsque l'on a recours à des associations médicamenteuses, l'augmentation très progressive des doses pourrait permettre de limiter l'apparition d'effets secondaires et l'information du patient pourrait être bénéfique sur la compliance.

Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou plusieurs bithérapies.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

⁵ Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Texte de consensus. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

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

6.3.1. Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %.