



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 juillet 2017

éthosuximide

ZARONTIN 250 mg/5 ml, sirop

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 325 079 5 5)

LABORATOIRE ESSENTIAL PHARMA LTD

Code ATC	N03AD01 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Chez l'adulte: • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique: o traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques. Chez l'enfant: • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique: o traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 27/07/1988 (procédure nationale) ; Rectificatifs le 30 octobre 2013, le 26 juin 2015 et le 7 août 2015 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classification ATC	2016 N N03 N03A N03AD N03AD01	Système nerveux Antiépileptique Antiépileptique Dérivé du succinimide Ethosuximide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le SMR de ZARONTIN était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte:

- soit en monothérapie,
 - soit en association à un autre traitement antiépileptique:
- o traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques.

Chez l'enfant:

- soit en monothérapie,
 - soit en association à un autre traitement antiépileptique:
- o traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- Une étude randomisée en double aveugle déjà partiellement publiée et prise en compte dans un précédent avis (résultats à 16 semaines)¹ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'éthosuximide, de l'acide valproïque et de la lamotrigine en monothérapie dans les absences épileptiques chez l'enfant ; l'éthosuximide, et l'acide valproïque ont été significativement plus efficaces que la lamotrigine à 12 mois². Les sorties d'étude pour événement indésirable ont été plus fréquents dans le groupe traité par acide valproïque.
- Au cours de la même étude, la proportion de patients ayant une persistance de déficit de l'attention mesuré à 16-20 semaines de traitement était plus élevée dans le groupe traité par acide valproïque que dans ceux traités par ethosuximide ou lamotrigine³.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2008 au 30 juin 2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (cf annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), ZARONTIN a fait l'objet de 924 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}.

¹ Glauser, T.A. *et al*, Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*, 2010. 362(9): p. 790-9. Avis du 18 juillet 2012.

² Glauser T.A. *et al*. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013; 1:141–155.

³ Masur D *et al*. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2013; 81: 1572-80

⁴ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique - Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte - 2014

⁵ NICE - Epilepsies: diagnosis and management - Clinical guideline [CG137] - Published date: January 2012 - Last updated: February 2016.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 juillet 2012, la place de ZARONTIN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 juillet 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de première intention en cas d'absence épileptique chez l'enfant sauf en cas de risque de crise généralisée tonico-clonique. Chez l'adulte, cette spécialité est un traitement de première⁵ ou seconde intention⁴, sauf en cas de risque de crise généralisée tonico-clonique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZARONTIN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DE ZARONTIN

RCP du 6 octobre 2011	RCP du 7 août 2015
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ethosuximide 250 mg Pour 5 ml de sirop. Excipients : saccharose, glucose, sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Ethosuximide 250,00 mg Pour 5 ml de sirop. <u>Excipients à effet notoire:</u> • glucose, • saccharose : 3 g de saccharose par cuillère à café (5 ml), • sodium : 6 mg de sodium par cuillère à café (5 ml). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> La tolérance et l'efficacité de l'éthosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 3 ans. Toute augmentation ou diminution de la posologie de l'éthosuximide doit être effectuée de façon progressive. Tout arrêt brutal est susceptible d'entraîner un état de mal épileptique. L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne l'éthosuximide, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale. Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient 3 g de saccharose par 5 ml de sirop dont il faut en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines). Précautions d'emploi • En cas d'absences associée à une autre forme d'épilepsie (crises généralisées ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u> La tolérance et l'efficacité de l'éthosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 3 ans. Toute augmentation ou diminution de la posologie de l'éthosuximide doit être effectuée de façon progressive. Tout arrêt brutal est susceptible d'entraîner un état de mal épileptique. L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne l'éthosuximide, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale. Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec ZARONTIN. Les patients doivent par conséquent être surveillés pour détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il convient de recommander aux patients (et à leur soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou comportements suicidaires. Précautions d'emploi • En cas d'absences associée à une autre forme d'épilepsie (crises généralisées ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique.

- Des dyscrasies sanguines ayant été rapportées, une surveillance hématologique régulière doit être exercée. - En cas d'affection rénale, ou hépatique, l'éthosuximide doit être utilisé avec prudence puisque des altérations des fonctions rénales et hépatiques ont été rapportées; des bilans urinaires et des tests hépatiques devront être pratiqués régulièrement. - La possibilité de survenue d'un lupus érythémateux disséminé doit être prise en compte.	- Des dyscrasies sanguines ayant été rapportées, une surveillance hématologique régulière doit être exercée. - En cas d'affection rénale, ou hépatique, l'éthosuximide doit être utilisé avec prudence puisque des altérations des fonctions rénales et hépatiques ont été rapportées ; des bilans urinaires et des tests hépatiques devront être pratiqués régulièrement. - La possibilité de survenue d'un lupus érythémateux disséminé doit être prise en compte. Ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient 3 g de saccharose par 5 ml de sirop dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 6 mg de sodium par 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
---	---

4.8. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie aplastique, éosinophilie

Affections du système nerveux

somnolence, céphalées, vertiges, irritabilité, léthargie, fatigue, ataxie, exacerbation à crise généralisée ou partielle associées aux absences (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales*

anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou abdominales, amaigrissement

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

urticaire, rash érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson, lupus érythémateux

Troubles du métabolisme et de la nutrition

anorexie, amaigrissement

Affections du système immunitaire

réaction allergique souvent de nature cutanée (voir affections de la peau et du tissu sous-cutané)
Syndrome DRESS (Drug, Rash, Eosinophilia and Systemic symptoms) ou syndrome aux anticonvulsivants

Affections psychiatriques**

troubles psychologiques ou psychiatriques

* Ces effets indésirables peuvent s'observer en début du traitement. Ces manifestations

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous, sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquences :

Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

MedDRA System Organ Class	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Agranulocytose*, anémie aplastique*, éosinophilie*, leucopénie*, pancytopenie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit**
	Peu fréquent	Amaigrissement**
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression*, idées suicidaires*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, ataxie, somnolence, vertiges
	Peu fréquent	Léthargie
	Indéterminée	Exacerbation possible de l'épilepsie à crise généralisée ou partielle associées aux absences
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs épigastriques**, douleurs abdominales**, nausées**, vomissements**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash érythémateux, urticaire
	Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson*, Syndrome DRESS (Drug Rash,

cèdent habituellement rapidement ou après diminution posologique et ne réapparaissent pas ultérieurement. ** Ces effets indésirables semblent plus fréquents chez les patients ayant de tels antécédents.			Eosinophilia and Systemic Symptoms)* d'hypersensibilité aux anticonvulsivants
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Lupus érythémateux disséminé*
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, irritabilité*
* Fréquence estimée à partir de la base de données de sécurité post-commercialisation. ** Ces effets indésirables peuvent s'observer en début du traitement. Ces manifestations cèdent habituellement rapidement ou après diminution posologique et ne réapparaissent pas ultérieurement. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.			