



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 décembre 2016

primidone

MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable

B/50 comprimés (CIP : 34009 306 982 5 9)

Laboratoire SERB

Code ATC	N03AA03 (Antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <u>Chez l'adulte</u> : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. <u>Chez l'enfant</u> : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 27 juillet 1988 Rectificatifs de l'AMM en date du 09/02/2012, du 05/03/2015, du 18/05/2016 (cf. partie 04.2 et « Annexe »).	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II	
Classification ATC	2015 N N03 N03A N03AA N03AA03	Système nerveux Antiépileptiques Antiépileptiques Barbituriques et dérivés primidone

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 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 15 février 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de la spécialité MYSOLINE était faible 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 :
 - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
 - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant :

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
 - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2009 au 30/06/2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 09/02/2012, du 05/03/2015 et du 18/05/2016) et ont principalement concernées les rubriques :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout selon les recommandations du PhVWP du risque d'idées et comportements suicidaires ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement » : harmonisation des informations pour toutes les spécialités contenant du phénobarbital suite à l'évaluation de nouvelles données cliniques et précliniques (notamment issues des essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la littérature) relatives à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse ;
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout selon les recommandations du PhVWP des effets indésirables « diminution de la densité minérale osseuse », « ostéopénie », « ostéoporose » et « fractures » chez les patients traités au long cours par MYSOLINE.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), la spécialité MYSOLINE a fait l'objet de 11 407 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

A titre indicatif, d'après les données de vente GERS de 2015, 2 675 boîtes de la spécialité MYSOLINE ont été vendues à l'hôpital et 105 635 boîtes en ville.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission 15/02/2012 date, la place de MYSOLINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

² American Epilepsy Society Guideline. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents.2016

³ Société française de neurologie. Recommandations de Bonnes pratiques, Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte.2014

⁴ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia.2013;54(3):551-563

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 15/02/2012 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 terme de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

► MYSOLINE entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, efficaces et mieux tolérées.

► La place de MYSOLINE dans la stratégie thérapeutique est limitée :

- au traitement de recours en cas de contrôle insuffisant des crises par les antiépileptiques actuellement utilisés en première intention,
- et au traitement des patients traités depuis longtemps par primidone et bien équilibrés, pour lesquels il n'y a pas lieu de modifier le traitement.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYSOLINE, comprimé sécable reste faible 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 : 15 %**

► **Conditionnement**

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

Annexe

Tableau comparatif du RCP de la spécialité MYSOLINE (rectificatifs du 09/02/2012, du 05/03/2015 et du 18/05/2016).

RCP en vigueur avant le 09 février 2012	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> L'arrêt brutal d'un traitement à dose antiépileptique efficace peut entraîner des crises convulsives et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté. La primidone n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées. [...] <u>Précautions d'emploi</u> Mysoline, comme le phénobarbital, est inducteur enzymatique et est ainsi susceptible de réduire l'efficacité de certains médicaments par accélération progressive du métabolisme (voir rubrique 4.5). La prise concomitante de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> L'arrêt brutal d'un traitement à dose antiépileptique efficace peut entraîner des crises convulsives et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté. La primidone n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées. <u>Risque suicidaire</u> Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des anti-épileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la primidone. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires. [...] <u>Précautions d'emploi</u> Mysoline, comme le phénobarbital, est inducteur enzymatique et est ainsi susceptible de réduire l'efficacité de certains médicaments par accélération progressive du métabolisme (voir rubrique 4.5). La prise concomitante de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des

RCP en vigueur avant le 09 février 2012	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
médicaments contenant de l'alcool, avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, le praziquantel, la téliethromycine, l'ifosfamide, est déconseillée (voir rubrique 4.5).	médicaments contenant de l'alcool, avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, le praziquantel, la téliethromycine, l'ifosfamide, est déconseillée (voir rubrique 4.5).
4.6. Grossesse et allaitement Grossesse <u>Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques:</u> Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale; bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.	4.6. Grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer La primidone ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Si une grossesse est envisagée le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé. Grossesse <u>Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :</u> Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves. Une monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et est, en particulier, plus important avec le valproate.
<u>Risque lié à la primidone:</u> Chez l'animal: l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine. Dans l'espèce humaine: le nombre des femmes exposées à la primidone pendant le premier trimestre dans les diverses études prospectives est encore trop limité pour qu'on puisse tirer une conclusion précise en ce qui la concerne. Compte tenu de ces données: - chez une femme épileptique traitée par la primidone, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception; - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau	<u>Risques liés à la primidone :</u> Chez l'animal: l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine (voir rubrique 5.3). Dans l'espèce humaine : les données disponibles vont dans le sens d'une augmentation de l'incidence de malformations congénitales, en particulier de fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiovasculaires et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des ongles ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer.

RCP en vigueur avant le 09 février 2012	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
l'indication du traitement antiépileptique; pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par la primidone ne doit pas être interrompu.	Compte tenu de ces données, la primidone ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.
	<u>Chez les femmes en âge de procréer :</u> - Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes ; - En cas d'instauration d'un traitement par primidone : - on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte - les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de primidone pendant la grossesse - les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 45 jours après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique de la primidone, le traitement par MYSOLINE peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5). <u>Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :</u> - Une visite préconceptionnelle est recommandée - L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène - La patiente doit être pleinement informée des risques - Si le traitement par primidone devait absolument être maintenu pendant la grossesse : - il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace - l'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées à la primidone en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée avant et pendant la grossesse - en cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée afin de détecter la survenue de malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.
<u>Nouveau-né:</u> Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, métabolite de la	<u>Nouveau-né</u> Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, métabolite de la

RCP en vigueur avant le 09 février 2012	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
primidone, ont pu provoquer: • parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K1 10 à 20 mg/24 heures per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent efficaces. • rarement: un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace). Allaitement Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.	primidone, ont pu provoquer : • Parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K₁ 10 à 20 mg /24 heures per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent efficaces. • Des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion. • Rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace). Allaitement Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.
4.8. Effets indésirables Somnolence, vertiges et ataxie s'observent surtout en début de traitement et tendent à disparaître avec le prolongement du traitement et/ou la réduction de la posologie. Comme avec le phénobarbital, une anémie mégaloblastique par carence d'acide folique est possible au cours de traitement prolongé et peut être prévenue ou traitée par l'administration d'acide folique ou de vitamine B12. Des réactions allergiques dermatologiques sont décrites, incluant des éruptions maculopapulaires, morbilliformes ou scarlatiniformes. D'autres réactions plus graves telles que dermatites exfoliatives, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et réactions à type de lupus ont été très rarement rapportées. Syndrome d'hypersensibilité: des réactions multisystémiques avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique ont été rapportés. Le catabolisme de la Vitamine D peut être augmenté. Une supplémentation en Vitamine D peut être nécessaire sous traitement long-terme de primidone.	4.8. Effets indésirables En début de traitement, somnolence, vertiges et ataxie peuvent apparaître et tendent à disparaître avec le maintien du traitement et/ou la réduction de la posologie. Affections hématologiques et du système lymphatique : • Anémie mégaloblastique : liée à une carence d'acide folique lors de traitements prolongés. Elle peut être prévenue ou traitée par l'administration d'acide folique ou de vitamine B12. • Leucopénie, • Lymphadénopathie Affections du système immunitaire : • Syndrome d'hypersensibilité : réactions multisystémiques avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique Troubles du métabolisme et de la nutrition : • Carence en vitamine D : par augmentation du catabolisme de la Vitamine D. Une supplémentation en Vitamine D peut être nécessaire en cas de traitement au long cours par MYSOLINE. • Anorexie

RCP en vigueur avant le 09 février 2012	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
Des ostéomalacies ont été rapportées sous traitement par la primidone ou avec le phénobarbital. Occasionnellement, on peut noter: nausées, anorexie, vomissements, fatigue, irritabilité. Quelques cas isolés de leucopénies et lymphadénopathies. La prise prolongée peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. Une augmentation des γ-GT peut être observée au cours du traitement, liée au caractère inducteur enzymatique de la primidone. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation modérée de la phosphatase alcaline peut être occasionnellement associée.	Affection psychiatrique : • Dépendance Affections du système nerveux : • Somnolence • Vertiges • Ataxie Affections gastro-intestinales : • Nausées • Vomissements Affections de la peau et du tissu sous-cutané : • Réactions allergiques • Eruptions maculopapuleuses, morbilliformes ou scarlatiniformes Très rarement : • Dermate exfoliative • Syndrome de Stevens-Johnson • Syndrome de Lyell • Eruption de type lupus Affections musculo-squelettiques et systémiques : • Ostéomalacies, • Diminution de la densité minérale osseuse • Ostéopénie • Ostéoporose • Fractures Ces effets ont été rapportés chez des patients traités au long court par MYSOLINE. Le mécanisme par lequel MYSOLINE affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : • Fatigue • Irritabilité Investigations : • Augmentation des γ-GT : liée au caractère inducteur enzymatique de

RCP en vigueur avant le 09 février 2012	RCP en vigueur depuis le 18 mai 2016
	MYSOLINE. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation modérée des phosphatases alcalines peut être occasionnellement associée. Déclaration des effets indésirables suspectés 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 - Site internet : www.ansm.sante.fr.
5.3. Données de sécurité préclinique Non renseignée.	5.3. Données de sécurité préclinique Dans une étude effectuée chez la souris femelle pendant la gestation avec des doses allant jusqu'à 150 mg / kg, la primidone est tératogène. Une incidence accrue de malformations, notamment de type fentes palatines, a été observée chez les fœtus.