



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 septembre 2010

ZEBINIX 800 mg, comprimé
B/30 (CIP : 397 349-9)

Laboratoires EISAI SAS

acétate d'eslicarbazépine

Liste I

Code ATC : N03AF04

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21 avril 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acétate d'eslicarbazépine

1.2. Indication

« ZEBINIX est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. »

1.3. Posologie

« ZEBINIX doit impérativement être utilisé en association au traitement antiépileptique en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour.

ZEBINIX peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi de ZEBINIX chez le sujet âgé, une précaution particulière est nécessaire lors du traitement chez cette population.

Population pédiatrique

ZEBINIX ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le traitement sera instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (CL_{CR}) de la manière suivante :

- $CL_{CR} >60$ ml/min : aucun ajustement posologique requis
- $CL_{CR} 30-60$ ml/min : dose initiale de 400 mg une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle
- $CL_{CR} <30$ ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.

La pharmacocinétique de l'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère, son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

N	Système nerveux
N03	Antiépileptiques
N03A	Antiépileptiques
N03AF	Dérivés des carboxamides
N03AF04	eslicarbazépine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres dérivés des carboxamides :

- TEGRETOL (carbamazépine) indiqué dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques, en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.
- TRILEPTAL (oxcarbazépine) indiqué dans le 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.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres anti-épileptiques.

2.3.1. Médicaments indiqués « en association, dans le traitement des crises partielles » :

- VIMPAT (lacosamide) chez les patients âgés de 16 ans et plus
- ZONEGRAN (zonisamide) chez les patients adultes
- LYRICA (prégabaline) chez les patients adultes
- GABITRIL (tiagabine) chez les patients à partir de 12 ans
- SABRIL (vigabatrine) indiqué uniquement lorsque les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

2.3.2. Médicaments indiqués dans le traitement des « crises partielles » en association et en monothérapie :

Par voie orale

- Antiépileptiques de 1^{ère} génération
DIHYDAN (phénytoïne)
GARDENAL (phénobarbital)
MYSOLINE (primidone)
- Antiépileptiques de 2^{nde} génération
DEPAKINE (valproate de sodium)
- Antiépileptiques de 3^{ème} génération
EPITOMAX (topiramate)
KEPPRA (lévétiracétam)
LAMICTAL (lamotrigine)
NEURONTIN (gabapentine)

Par voie parentérale

- DEPAKINE injectable (acide valproïque)
- DILANTIN (phénytoïne)
- PRO-DILANTIN (phosphénytoïne)
- GARDENAL (phénobarbital)
- KEPPRA (lévétiracétam)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de l'eslicarbazépine (ZEBINIX) repose principalement sur 3 études pivots ayant les mêmes objectifs et la même méthodologie (études BIA-2093-**301**¹, BIA-2093-**302**, BIA-2093-**303**).

Ces études ont fait l'objet d'un suivi en ouvert d'une durée d'un an. Les résultats d'efficacité et de tolérance (objectif principal de cette phase d'extension) seront décrits, à titre informatif, ces résultats étant exploratoires.

3.1. Résultats d'efficacité

Objectif et méthodologie :

Les études études BIA-2093-**301**², BIA-2093-**302**, BIA-2093-**303**, de phase III, randomisées, en double aveugle versus placebo avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de ZEBINIX (400 mg, 800 mg et 1 200 mg), administrées en association à 1 ou 3 anti-épileptiques, chez un total de 1 050 patients, suivis pendant 12 semaines, avec crises d'épilepsie partielle non contrôlée avec ou sans généralisation secondaire.

Note : trois posologies de l'eslicarbazépine ont été évaluées au cours de ces études de phase III : 400, 800 et 1 200 mg. L'AMM a été octroyée pour les dosages de 400, 600 et 800 mg mais la firme sollicite uniquement l'inscription du dosage à 800 mg. Seuls les résultats observés avec ce dosage seront présentés. Une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre pour l'évaluation des critères de jugement et éviter une surestimation de l'effet observé.

Ces études ont comporté 2 périodes :

- une période de traitement de 14 ou 18 semaines (selon les études) comportant 3 ou 4 phases :
 - une phase d'inclusion d'une durée de 8 semaines
 - une phase de titration d'une durée de 2 semaines
 - une phase de « maintien » du traitement d'une durée de 12 semaines au cours de laquelle le traitement a été évalué
 - une phase de diminution de dose d'une durée de 4 semaines (uniquement pour les études BIA-2093-**301** et BIA-2093-**303**)
- une période de suivi en ouvert d'une durée d'un an.

Ces études ont inclus dès la phase de titration un total de 1 049 patients, 289 dans les groupes placebo, 760 dans le groupes de traitement par ZEBINIX dont 284 traités par ZEBINIX dosé à 800 mg. La population ITT³ a inclus 286 patients dans les groupes placebo, 282 patients dans le groupe ZEBINIX 800 mg.

Le protocole prévoyait une analyse poolée des résultats des 3 études.

¹ Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P, on behalf of the BIA-2093-301 Investigators Study Group (2009). Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*; 50: 454–463

² Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P, on behalf of the BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50: 454–463

³ Définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement et pour lesquelles une évaluation de la fréquence des crises est disponible

Critères d'inclusion : patients âgés de 18 ans ou plus avec :

- des crises partielles⁴ : simples (accompagnées de signes moteurs) ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire depuis au moins 12 mois,
- au moins 4 crises partielles à chaque période de 28 jours au cours des 8 semaines précédant l'inclusion,
- traitement par anti-épileptiques (≤ 2 pour les études 301 et 303, ou ≤ 3 pour l'étude 302) stable depuis au moins 2 mois

Critères de non-inclusion :

- Crises épileptiques partielles simples uniquement sans symptomatologie motrice (absence d'EEG),
- Epilepsie primaire généralisée,
- Troubles neurologiques progressant rapidement,
- Antécédents d'états de mal épileptiques ou de crises très rapprochées (3 crises ou plus en 30 minutes) dans les trois mois précédant l'inclusion,
- Crises épileptiques d'origine psychogénique pendant les deux dernières années
- Patients traités par oxcarbazépine ou felbamate.

Critère principal de jugement :

fréquence des crises au cours de la période de « maintien » du traitement de 12 semaines, rapportée à une unité de « fréquence sur 4 semaines ».

Principaux critères secondaires retenus :

- Taux de répondeurs défini par le pourcentage de patients avec une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50% après 12 semaines de traitement (phase de maintien par rapport à l'inclusion),
- Nombre de jours avec crises,
- Evaluation de la qualité de vie (échelle d'évaluation clinique globale CGI⁵, questionnaire QUOLIE-31⁶),
- Symptomatologie dépressive (échelle MADRS⁷).

Résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

	groupe placebo (n=289)	groupe ZEBINIX 800 mg (n=284)
Age (années)		
Moyenne \pm ET	36,9 \pm 12,01	38,0 \pm 11,96
Ancienneté de la maladie (années)		
Moyenne \pm ET	22,7 \pm 13,1	22,6 \pm 12,3
Age moyen au diagnostic \pm ET	14,1 \pm 12,3	15,4 \pm 13,4
Etiologie possible, n (%)		
Inconnue	104 (36,0%)	113 (39,8%)
Idiopathique	78 (27,0%)	64 (22,5%)
Trauma crânien	39 (13,5%)	33 (11,6%)
Congénitale / héréditaire	25 (8,7%)	26 (9,2%)
Maladie infectieuse	22 (7,6%)	29 (10,2%)
Tumeur cérébrale	12 (4,2%)	9 (3,2%)

⁴ Définies selon la classification internationale des épilepsies partielles de 1981

⁵ CGI = Clinical Global Impression. Echelle évaluant en 7 points l'amélioration totale du patient due au traitement. Elle est cotée de 0 (amélioration non évaluée) à 7 (patient très fortement aggravé).

⁶ QUOLIE-31 = Quality of life in epilepsy inventory-31. Echelle de qualité de vie composée de 7 sous échelles évaluant le bien être émotionnel, la fonction sociale, la capacité physique, les fonctions cognitives, la peur des crises, l'effet du traitement, la qualité de vie globale.

⁷ MADRS = Montgomery & Asberg depression rating scale. Echelle cotée de 0 à 60 qui évalue l'effet du traitement sur la sévérité de la dépression dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil, l'appétit, la fatigue physique et psychique, les idées suicidaires.

Systemique/toxique/ métabolique	4 (1,4%)	3 (1,1%)
Maladie cérébro-vasculaire	5 (1,7%)	8 (2,8%)
Nombre de crises (standardisé par 4 semaines)		
Moyenne ± ET	12,9 ± 16,8	13,4 ± 15,3
Nombre d'antiépileptiques concomitants, n (%)		
0	0	0
1	65 (22,5%)	72 (25,4%)
2	210 (72,7%)	199 (70,1%)
3 ou plus	14 (4,8%)	12 (4,5%)

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans chaque groupe à l'inclusion.

En moyenne, l'âge des patients était d'environ 37 ans, l'épilepsie avait débuté à l'adolescence, durait en moyenne depuis plus de 22 ans et était majoritairement d'étiologie idiopathique ou inconnue.

A l'inclusion, la fréquence moyenne des crises était d'environ 13 crises sur 4 semaines dans tous les groupes de traitements (12,9 dans le groupe placebo et 13,4 dans le groupe ZEBINIX 800 mg). Environ 70% des patients utilisaient 2 antiépileptiques concomitants, les plus utilisés étant la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine.

Critère principal :

1. Résultats des études individuelles

Tableau 2 : fréquence des crises par période de 4 semaines au cours de la phase de maintien du traitement de 12 semaines (population ITT)

	Etude 301		Etude 302		Etude 303	
	Groupe placebo n=102	Groupe ZEBINIX 800 mg n=98	Groupe placebo n=100	Groupe ZEBINIX 800 mg n=100	Groupe placebo n=84	Groupe ZEBINIX 800 mg n=84
Nombre de patients évalués	99	94	99	88	79	80
Fréquence moyenne des crises IC 95%	7,6 [6,8 ; 8,6]	5,7 [5,0 ; 6,5]	9,8 [8,7 ; 11,1]	7,1 [6,2 ; 8,2]	7,3 [6,3 ; 8,5]	5,7 [4,9 ; 6,7]
Différence moyenne versus placebo (p)		-1,9 p = 0,003		-2,7 p = 0,002		-1,6 p = 0,048

Après 12 semaines de traitement, une réduction statistiquement significative du nombre de crises par période de 4 semaines dans le groupe ZEBINIX 800 mg a été observée par rapport à un placebo dans chacune des études.

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse poolée (p<0,0001).

2. Résultats de l'analyse poolée.

Tableau 3 : analyse poolée de la fréquence des crises par période de 4 semaines au cours de la phase de maintien du traitement de 12 semaines (population ITT)

	groupe placebo n = 286	groupe ZEBINIX 800 mg n=282
nombre moyen de crises à l'inclusion ± ET	12,9 ± 16,8	13,4 ± 15,3
nombre moyen de crise au cours de la phase de maintien ± ET	11,7 ± 17,9	9,8 ± 14,8

3. Résultats du suivi à 1 an

Les données de ce suivi sont présentées à titre informatif. Aucune conclusion ne peut être tirée de ce type d'analyse descriptive.

L'analyse a porté sur 828 patients (312 dans l'étude 301, 325 dans l'étude 302, 191 dans l'étude 303). La dose moyenne d'eslicarbazépine administrée a été de 893 ± 234 mg dans l'étude 301, 890 ± 192 mg dans l'étude 302 et 917 ± 179 mg dans l'étude 303.

Après 1 an de traitement, la réduction moyenne du nombre de crises par période de 4 semaines par rapport à la valeur initiale (nombre moyen de crises : 13,4) a été de 4,8 dans les études 301 et 302, de 5,4 dans l'étude 303.

Critères secondaires :

- Taux de répondeurs

Dans l'analyse poolée des résultats des 3 études, le taux de répondeurs a été de 36,3% dans le groupe ZEBINIX et de 21,5% dans le groupe placebo (RR=1,69 IC 95% [1,28 ; 2,22], p< 0,001).

Dans les études prises individuellement, ce taux a été de :

- 35,1% dans le groupe ZEBINIX 800 mg et 20,2% dans le groupe placebo dans l'étude 301 (p=0,02)
- 37,5% dans le groupe ZEBINIX 800 mg et 18,2% dans le groupe placebo dans l'étude 302 (p=0,003)
- 36,3% dans le groupe ZEBINIX 800 mg et 27,2% dans le groupe placebo dans l'étude 303 (NS).

- Nombre de jours avec crises

Dans l'analyse poolée des études, à l'inclusion, dans la population ITT, les patients du groupe placebo avaient en moyenne, par période de 4 semaines, 8,0 ± 5,7 jours avec crises, les patients du groupe ZEBINIX 8,5 ± 5,8 jours avec crises.

Après 12 semaines de traitement, le nombre moyen de jours avec crises par période de 4 semaines a été de 7,0 ± 5,8 dans le groupe placebo (n=279) et de 6,1 ± 5,8 dans le groupe ZEBINIX (n=262), p = 0,0054.

- Qualité de vie

Aucune différence n'a été observée sur les différentes échelles évaluées.

3.2. Données de tolérance

Des événements indésirables ont été rapportés chez 46,4% des patients du groupe placebo (134/289) et 62,7% des patients du groupe ZEBINIX 800 mg (178/284). Ces événements indésirables étaient possiblement liés au traitement chez 24,9% des patients du groupe placebo, 47,2% des patients du groupe ZEBINIX.

Les principaux événements indésirables ont été :

- des vertiges chez 60/284 patients sous ZEBINIX contre 21/289 patients du groupe placebo
- une somnolence chez 37/284 patients sous ZEBINIX contre 27/289 patients du groupe placebo
- des céphalées chez 29/284 patients sous ZEBINIX contre 25/289 patients du groupe placebo
- des nausées chez 21/284 patients sous ZEBINIX contre 6/289 patients du groupe placebo
- des vomissements chez 19/284 patients sous ZEBINIX contre 7/289 patients du groupe placebo

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 13 patients du groupe placebo, 33 du groupe ZEBINIX.

Les patients inclus dans la phase de suivi en ouvert (312 pour l'étude 301, 325 pour l'étude 302, 194 pour l'étude 303) ont reçu ZEBINIX au dosage de 800 mg. A 1 an de traitement, des événements indésirables possiblement liés au traitement ont concerné 51% des patients de l'étude 301, 83% des patients de l'étude 302 et 58% des patients de l'étude 303.

Les principaux événements indésirables observés ont été vertiges (10,2% des patients de l'étude 301, 27% de l'étude 302, 17% de l'étude 303), somnolence (12% dans l'étude 302, 10% dans l'étude 303) et maux de tête (10,2% dans l'étude 301, 16% dans l'étude 303).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de 3 dosages de ZEBINIX (400 mg, 800 mg et 1 200 mg d'acétate d'eslicarbazépine) ont été évaluées au cours de trois études de phase III, randomisées en double aveugle, versus placebo chez 1 049 patients adultes ayant une épilepsie partielle réfractaire à un traitement associant un à trois antiépileptiques.

Les résultats présentés sont ceux du groupe ZEBINIX 800 mg (seul dosage faisant l'objet de la demande d'inscription).

Après 12 semaines de traitement, une réduction statistiquement significative du nombre de crises par période de 4 semaines dans le groupe ZEBINIX 800 mg a été observée par rapport à un placebo dans chacune des études (diminution de 1,6, 1,9 et 2,7 crises selon les études).

Dans l'analyse poolée de ces résultats prévue par le protocole, une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises a été relevée entre le groupe placebo et le groupe ZEBINIX 800 mg (différence moyenne de 2 crises entre les groupes, $p < 0,0001$).

Dans l'analyse poolée, le taux de répondeurs a été de 36,3% dans le groupe ZEBINIX et de 21,5% dans le groupe placebo (RR=1,69 IC 95% [1,28 ; 2,22], $p < 0,001$).

Aucune différence n'a été observée sur les différentes échelles de qualité de vie évaluées.

Les principaux événements observés ont été d'ordre gastro-intestinal et des affections du système nerveux.

Aucun effet indésirable rare, comme une aplasie médullaire, des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées sévères (telles que le syndrome de Stevens-Johnson), un lupus érythémateux disséminé ou une arythmie cardiaque grave n'a été observé au cours des études contrôlées versus placebo. Ils ont en revanche été rapportés avec l'usage de

l'oxcarbazépine. Leur apparition suite à un traitement par ZEBINIX n'est donc pas exclue, la pharmacologie de ces 2 principes actifs étant proches. Les réactions cutanées font partie des risques qui feront l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR.

Il est regrettable de ne pas disposer d'études comparatives versus d'autres traitements antiépileptiques indiqués en association dans la prise en charge de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, pour apprécier le réel bénéfice apporté par ZEBINIX. L'efficacité de ZEBINIX semble être du même ordre que celle des principaux comparateurs en termes du nombre de crises par période de 4 semaines⁸.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'épilepsie est une pathologie grave. Les crises d'épilepsie 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.

ZEBINIX est un traitement symptomatique indiqué en association à d'autres antiépileptiques dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ZEBINIX est important.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie et peut être responsable d'un handicap important conduisant à des conséquences sur la vie familiale, l'activité professionnelle et l'insertion sociale. Dans son ensemble, l'épilepsie partielle représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population de patients atteints d'épilepsie partielle après échec de monothérapies est également considéré comme modéré.

La prévention des incapacités associées à l'épilepsie et de leurs conséquences, à laquelle pourrait contribuer ZEBINIX, constitue un objectif de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Groupe Technique National de Définition des Objectifs, DGS - 2003). Ce besoin demeure dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmaco résistante reste fréquente et est responsable d'un handicap important.

En l'absence de donnée versus comparateur actif et compte-tenu des données limitées sur le maintien du traitement et la tolérance à long terme, il n'est pas possible de présumer d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité des patients traités par ZEBINIX, utilisé en association, dans cette indication.

Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de ZEBINIX sur la qualité de vie des patients traités. L'impact du traitement sur d'autres critères tels que le handicap, l'activité professionnelle et l'insertion sociale n'est pas documenté.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

Il n'est donc pas possible de savoir si ZEBINIX, dans cette indication sera en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

⁸ L'amplitude de différence de la fréquence standardisée des crises versus placebo a été de :
- 26 à 50% pour les spécialités TRILEPTAL (suivant les dosages) et les spécialités LYRICA (cf avis du 16 mars 2005)
- 21 à 29% pour les spécialités ZONEGRAN (cf avis CT du 16 novembre 2005)
- 15 à 28% pour les spécialités VIMPAT (cf avis du 4 mars 2009)
- 20 à 30% pour ZEBINIX 800 mg.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZEBINIX dans cette indication.

Le service médical rendu par ZEBINIX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'absence de données comparatives avec d'autres antiépileptiques et des résultats observés dans les études, la Commission de la transparence considère que ZEBINIX, utilisé en association à d'autres antiépileptiques, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{9, 10}

Le choix du traitement antiépileptique dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient.

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention, en particulier la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur effet bénéfique/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). Les autres alternatives thérapeutiques sont la gabapentine, la lamotrigine, et le lévétiracétam.

En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement. Au moins deux monothérapies différentes doivent être tentées. Dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, la carbamazépine et le valproate de sodium constituent les traitements de référence. L'oxcarbazépine, la lamotrigine et la gabapentine sont indiquées en monothérapie de première intention ou en association. Depuis ces recommandations, le lévétiracétam a également obtenu une AMM (2005) en monothérapie de première intention.

L'utilisation d'une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques est déconseillée (Grade C).

L'addition d'un second antiépileptique est recommandée en cas de réponse insuffisante aux monothérapies précédentes. ZEBINIX représente un nouveau moyen thérapeutique venant s'ajouter aux traitements déjà disponibles.

L'effet de ZEBINIX sur l'épilepsie généralisée primaire n'a pas été étudié. Son utilisation chez ce type de patients n'est donc pas recommandée.

4.4. Population cible

La population cible de ZEBINIX est représentée par les patients âgés de 18 ans ou plus, avec crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire nécessitant un traitement par antiépileptiques en association.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

⁹ Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. ANAES 2004

¹⁰ Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie. Version du 30/08/2002.

- Le nombre de patients épileptiques adultes en France est estimé entre 350 000 à 400 000⁷;
- Les crises partielles représentent environ 60% de la totalité des crises d'épilepsie^{7, 11}, soient 210 000 à 240 000 patients ;
- L'efficacité de la monothérapie est assurée dans environ 70 à 80% des cas ; ainsi, 20 à 30% des patients seront susceptibles de relever d'un traitement par ZEBINIX en association avec d'autres antiépileptiques.

La population cible de ZEBINIX peut être estimée entre 42 000 à 72 000 patients.

Il est rappelé que les données concernant l'utilisation de ZEBINIX chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont insuffisantes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescriptions

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

¹¹ Hauser WA et al. Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996;73:576-86.