



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
20 janvier 2016

oxcarbazépine

TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 353 570 1 4)

B/100 (CIP : 34009 353 571 8 2)

TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 353 572 4 3)

B/100 (CIP : 34009 353 573 0 4)

TRILEPTAL 600 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 353 574 7 2)

B/100 (CIP : 34009 353 575 3 3)

TRILEPTAL 60 mg/ml, suspension buvable

1 flacon en verre brun de 250 ml (CIP : 34009 357 901 2 5)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC (2015)	N03AF02 (Antiépileptiques, dérivés du carboxamide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>TRILEPTAL 150 mg - 300 mg - 600 mg, comprimé pelliculé : 19/01/2000 TRILEPTAL 60 mg/ml, suspension buvable : 26/10/2001 (procédure de reconnaissance mutuelle)</p> <p>Rectificatif du 5 juillet 2012 : Ajout d'un paragraphe dans « Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os », rubrique 4.8</p> <p>Rectificatif du 20 janvier 2014 : Ajout de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) et de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), rubrique 4.8 Ajout du risque de réactions cutanées sévères chez les patients porteurs des allèles HLA-A*3 101, HLAB* 1502, rubrique 4.4</p> <p>Une variation de type II (19/09/2014) impliquant une révision des rubriques du RCP citées ci-dessous a été déposée auprès de l'ANSM :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 4.2 Posologie et mode d'administration▪ 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi▪ 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions▪ 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement▪ 4.8 Effets indésirables▪ 4.9 Surdosage
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AF Dérivés du carboxamide N03AF02 oxcarbazépine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 09/03/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de TRILEPTAL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les publications de deux méta-analyses. La méta-analyse de Bodalia¹ a étudié l'efficacité et la tolérance des antiépileptiques dans l'épilepsie focale réfractaire ; 43 études randomisées contrôlées dont une évaluant l'oxcarbazépine ont été incluses dans l'analyse. La méta-analyse de Costa² a étudié l'association d'antiépileptiques dans l'épilepsie focale réfractaire ; 70 études randomisées contrôlées dont deux évaluant l'oxcarbazépine ont été incluses.

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 01/09/2007 au 31/08/2010 et du 01/09/2010 au 31/08/2013).

Les publications d'une méta-analyse³ étudiant la survenue d'une diplopie sous antiépileptiques et d'une étude observationnelle rétrospective⁴ évaluant les réactions d'hypersensibilité associées à la prise d'antiépileptiques ont été déposées.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- 5 juillet 2012 : Section 4.8 du RCP Ajout d'un paragraphe sur les troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os.
- 20 janvier 2014 : Ajout de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) et de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), rubrique 4.8 du RCP. Ajout du risque de réactions cutanées sévères chez les patients porteurs des allèles HLA-A*3101 et HLAB* 1502, rubrique 4.4 du RCP.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), TRILEPTAL a fait l'objet de 92 948 prescriptions.

¹ Bodalia, Pritesh N et al. Comparative Efficacy and Tolerability of Anti-Epileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-Analysis Reveals the Need for Long Term Comparator Trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013 ; 76 (5) : 649–67.

² Costa J, Fareleira F, Ascensão R et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011 ; 52 (7) : 1280-91

³ Han H, Qu W, Kang H et al. Effect of second-generation antiepileptic drugs on diplopia: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Univ Sci Technol Med Sci*. 2012 ; 32 (4) : 557-62.

⁴ Błaszczyk B, Szpringer M, Czuczwar SJ et al. Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacol Rep*. 2013 ; 65 (2) : 399-409.

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.^{5,6,7}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011, la place de TRILEPTAL 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 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique. Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. La répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut avoir des conséquences graves selon les circonstances de leur survenue et entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte plus particulièrement, 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 ces spécialités est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRILEPTAL 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 %**

▮ Conditionnements

Les comprimés pelliculés de TRILEPTAL sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Concernant la suspension buvable de TRILEPTAL, la seringue utilisée pour prélever la dose appropriée est graduée en millilitres ; une seringue graduée en milligrammes serait plus adaptée à la prescription des doses recommandées d'oxcarbazépine exprimées en mg/kg/jour dans le RCP.

⁵ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], January 2012.

⁶ Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

⁷ Société française de neurologie. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Label HAS en octobre 2014.

ANNEXE

	Libellé de l'AMM au 06/09/2010	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 20.01.2014
<p>Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Réactions dermatologiques</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Allèle HLA-B*1502 – chez les sujets d'origine chinoise (Han) ou thaïlandaise et chez d'autres populations asiatiques.</i></p> <p>Les porteurs de l'allèle HLA-B*1502 d'origine chinoise (Han) et thaïlandaise ont montré un risque élevé d'apparition de réactions cutanées sévères telles que le Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) au cours d'un traitement par carbamazépine.</p> <p>La structure chimique de l'oxcarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine, et il est possible que les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 puissent aussi présenter un risque de SSJ après traitement par oxcarbazépine.</p> <p>Il existe des données qui suggèrent qu'une telle association existe pour l'oxcarbazépine.</p> <p>La prévalence des porteurs de HLA-B*1502 est d'environ 10% dans les populations chinoises Han et thaïlandaises.</p> <p>Lorsque cela est possible, il est recommandé de dépister la présence de cet allèle chez ces sujets avant l'instauration d'un traitement par carbamazépine ou autre composé chimiquement apparenté.</p> <p>Chez les patients ayant ces origines pour lesquelles la recherche de l'allèle HLA-B*1502 est positive, l'utilisation de l'oxcarbazépine peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.</p> <p>Du fait de la prévalence de cet allèle dans d'autres populations asiatiques (par exemple, >15% aux Philippines et en Malaisie), la recherche de l'allèle HLA-B*1502 chez les populations à risque peut</p>

	Libellé de l'AMM au 06/09/2010	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 20.01.2014
		<p>être envisagée.</p> <p>La prévalence de l'allèle HLA-B*1502 est négligeable, par exemple, chez les descendants européens, africains, chez les populations espagnoles étudiées, et chez les japonais et les coréens (< 1%).</p> <p><i>Allèle HLA-A*3101 – Descendants européens et populations japonaises.</i></p> <p>Des études suggèrent que chez les patients d'origine européenne et les japonais la présence de l'allèle HLA-A*3101 est associé à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées induites par la carbamazépine, tels que le Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'épidermolyse nécrosante suraiguë (ou Toxic epidermal necrolysis), le DRESS syndrome (ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom) ou les moins sévères comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'éruption maculopapuleuse généralisée.</p> <p>La fréquence de l'allèle HLA-A*3101 varie de manière importante selon les populations. L'allèle HLA-A*3101 a une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10% dans la population japonaise.</p> <p>Il est possible que la présence de l'allèle HLA-A*3101 augmente le risque de réactions cutanées induites par la carbamazépine (principalement les moins sévères) de 5,0% dans la population générale à 26,0% chez les sujets d'origine européenne, alors que son absence semble réduire le risque de 5,0% à 3,8%.</p> <p>Il n'y pas assez de données disponibles pour recommander un dépistage systématique de l'allèle HLA-A*3101 avant de débiter un traitement par carbamazépine, ou par un composé chimiquement apparenté.</p> <p>Si la présence de l'allèle HLA-A*3101 est connue chez des patients d'origine européenne ou japonaise, l'utilisation de carbamazépine ou d'un composé apparenté peut être envisagée si les bénéfices semblent être supérieurs aux risques.</p> <p>[...]</p>

	<p align="center">Libellé de l'AMM au 06/09/2010</p>	<p align="center">Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 20.01.2014</p>
<p align="center">Effets indésirables</p>	<p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p>Très rare : hypersensibilité (y compris des atteints multi-viscérales) caractérisée par des symptômes tels que éruptions cutanées, fièvre. D'autres organes peuvent être touchés comme le sang et le système lymphatique (par exemple : éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, adénopathies, splénomégalie, foie (par exemple : anomalies de la fonction hépatique, hépatites), muscles et articulations (par exemple : œdème articulaire, myalgies, arthralgies), système nerveux (par exemple : encéphalopathie hépatique), reins (par exemple : protéinurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale), poumons (par exemple : dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, bronchospasme, pneumopathie interstitielle), angioedème.</p> <p>Indéterminée : réactions anaphylactiques.</p>	<p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p>Très rare : hypersensibilité* (y compris des atteints multi-viscérales) caractérisée par des symptômes tels que éruptions cutanées, fièvre. D'autres organes peuvent être touchés comme le sang et le système lymphatique (par exemple : éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie, adénopathies, splénomégalie, foie (par exemple : anomalies de la fonction hépatique, hépatites), muscles et articulations (par exemple : œdème articulaire, myalgies, arthralgies), système nerveux (par exemple : encéphalopathie hépatique), reins (par exemple : protéinurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale), poumons (par exemple : dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, bronchospasme, pneumopathie interstitielle), angioedème.</p> <p>Indéterminée : réactions anaphylactiques, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**</p>
	<p><u>Affections cutanées et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Fréquent : éruptions cutanées, acné, alopecie. Peu fréquent : urticaire Très rare : angioedème, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell), et érythème polymorphe (voir rubrique 4.4).</p>	<p><u>Affections cutanées et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Fréquent : éruptions cutanées, acné, alopecie. Peu fréquent : urticaire Très rare : angioedème, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (Syndrome de Lyell), et érythème polymorphe (voir rubrique 4.4). Indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) **</p>
	<p><u>Affections métaboliques et nutritionnelles [...]*</u></p> <p>*Très rarement une hyponatrémie cliniquement significative (sodium < 125 mmol/l) accompagnée de signes ou symptômes cliniques peut survenir pendant le traitement. Bien qu'elle soit généralement mise en évidence pendant les trois premiers mois du traitement, certains patients ont présenté une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l plus d'un an après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).</p>	<p><u>Affections métaboliques et nutritionnelles [...][†]</u></p> <p>[†]Très rarement une hyponatrémie cliniquement significative (sodium < 125 mmol/l) accompagnée de signes ou symptômes cliniques peut survenir pendant le traitement. Bien qu'elle soit généralement mise en évidence pendant les trois premiers mois du traitement, certains patients ont présenté une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l plus d'un an après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>**Effets indésirables issus des cas spontanés et de la littérature (fréquence indéterminée) : Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience de post-</p>

	Libellé de l'AMM au 06/09/2010	Modifications d'AMM intervenues depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence Dernier rectificatif en date du 20.01.2014
		<p>commercialisation avec Trileptal[®] provenant de la déclaration des cas spontanés et de ceux de la littérature. Il apparaît que ces effets sont rapportés de façon volontaire par une population de taille non connue, aussi, n'est-il pas possible d'estimer de manière fiable la fréquence de ces effets indésirables. Celle-ci est donc classée comme indéterminée.</p> <p>* Réaction d'hypersensibilité (incluant l'hypersensibilité multi-organique) caractérisée par des symptômes tels que rash, fièvre. D'autres organes ou systèmes peuvent être atteints comme les systèmes lymphatique et sanguin (par exemple une éosinophilie, une thrombocytopénie, une leucopénie, une lymphadénopathie, une splénomégalie), le foie (par exemple des tests de la fonction hépatique anormaux, une hépatite), les muscles et les articulations (par exemple gonflement des articulations, myalgie, arthralgie), le système nerveux (par exemple encéphalopathie hépatique), les reins (par exemple protéinurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale), les poumons (par exemple dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, bronchospasmes, pneumopathie interstitielle), angioedème.</p> <p>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os [...]</p> <p>Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été observés chez des patients traités au long cours avec Trileptal[®]. Le mécanisme par lequel Trileptal[®] agit sur le métabolisme osseux n'est pas connu.</p> <p>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. www.ansm.sante.fr.</p>