

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 septembre 2017

*topiramate***EPITOMAX 15 mg, gélule**

B/18 (CIP : 34009 348 305 1 8)

EPITOMAX 25 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 348 306 8 6)

EPITOMAX 50 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 348 307 4 7)

EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 341 3 9)

EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 344 2 9)

EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 356 346 5 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N03AX11 (autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.</p> <p>En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>Le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : EPITOMAX 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé : 08/07/1996 EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé : 11/03/1997 EPITOMAX 15 mg, 25 mg et 50 mg, gélule : 24/08/1998 Rectificatifs les 19/04/2011, 20/09/2013 et 13/07/2016 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX11 topiramate

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 15/08/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 mars 2014, la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités EPITOMAX restait important en prophylaxie de la migraine et était important dans le traitement de l'épilepsie, y compris des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées.

En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Le topiramate est indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine après une évaluation minutieuse des alternatives thérapeutiques possibles. Le topiramate n'est pas indiqué dans le traitement de la crise. »

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

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19 Janvier 2011 au 18 janvier 2016). Au cours de cette période, de nouveaux risques associés à l'utilisation du topiramate ont été identifiés et font l'objet d'un suivi dans le PGR :

- Risques identifiés importants : néphrolithiase, myopie aiguë et glaucome par fermeture de l'angle, acidose métabolique, troubles de l'humeur et dépression, idées suicidaires / suicide, malformations congénitales majeures en cas d'utilisation pendant la grossesse, hypothermie en cas d'utilisation concomitante avec de l'acide valproïque, oligohydrose, hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie avec ou sans utilisation concomitante de l'acide valproïque, troubles du champ visuel, clairance diminuée en cas d'insuffisance rénale, clairance diminuée en cas d'insuffisance hépatique ;
- Risques potentiels importants : petit poids à la naissance.

► Une analyse des données françaises de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2016 a été réalisée par le laboratoire. Au cours de cette période, 707 cas d'effets indésirables ont été rapportés dont 296 classés comme graves avec 9 cas d'issue fatale. Les cas rapportés ont concerné principalement des affections du système nerveux (20% des cas totaux rapportés), des lésions, intoxications et complications liées aux procédures (18%) et des affections psychiatriques (14%).

► Suite à l'observation de nombreuses prescriptions de topiramate en dehors des conditions de l'AMM, notamment comme thymorégulateur, une lettre a été envoyée en octobre 2016 à la demande de l'ANSM à destination des professionnels de santé concernés (médecins généralistes, psychiatres, spécialistes en neurologie et en pédiatrie et pharmaciens d'officine). Il leur a été rappelé que les risques associés à l'utilisation non conforme du topiramate, notamment en tant que thymorégulateur, exposent les patients à des risques d'effets indésirables potentiellement graves, ainsi qu'à des risques malformatifs chez les enfants exposés in utero.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont concerné notamment les rubriques :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » : précision posologique chez le patient insuffisant rénal ;
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde concernant les risques d'oligohydrose, d'altération du champ visuel pouvant conduire à un arrêt du traitement, de troubles de la fonction cognitive et d'hyperammoniémie avec ou sans encéphalopathie lors du traitement par topiramate et ajout de recommandations supplémentaires lors de l'administration chez le patient insuffisant rénal et en cas d'acidose métabolique ;
- 4.6 « Grossesse et allaitement » : ajout d'informations concernant les risques de faible poids pour la naissance ;
- 4.8 « Effets indésirables » : ajout de données sur la population pédiatrique et ajout des effets indésirables « toux », « hyperammoniémie » et « encéphalopathie hyperammonémique ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), EPITOMAX a fait l'objet de 151 614 prescriptions :

- 57 929 prescriptions pour EPITOMAX 50 mg, comprimé pelliculé
- 44 998 prescriptions pour EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé
- 21 733 prescriptions pour EPITOMAX 200 mg, comprimé pelliculé
- 3 243 prescriptions pour EPITOMAX 15 mg, gélule
- 21 898 prescriptions pour EPITOMAX 25 mg, gélule
- 1 813 prescriptions pour EPITOMAX 50 mg, gélule

EPITOMAX est majoritairement prescrit dans les migraines, sans précision (44 % des prescriptions) et les épilepsies, sans précision (15 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 mars 2014, la place d'EPITOMAX 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 19 mars 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 En prophylaxie de la migraine

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ EPITOMAX entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ EPITOMAX est un médicament de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPITOMAX reste important en prophylaxie de la migraine.

¹ Société Française de Neurologie. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Recommandations de bonne pratique. 2014.

² National Clinical Guideline Centre. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. NICE Clinical Guidelines, No. 137. January 2012.

³ Arzimanoglou A., French J., Blume WT. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurology, 2009; 8:82-93.

⁴ ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. 2002

5.1.2 Epilepsie (y compris les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut)

▮ 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 terme 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'acquisitions cognitives, comportementales et sociales. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, les crises sont les plus graves, réfractaires aux traitements et fréquemment associées à un retard mental.

- ▮ EPITOMAX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité /effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ EPITOMAX est un médicament de première ou deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPITOMAX reste important dans le traitement de l'épilepsie, y compris des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

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**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.