

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 décembre 2016

### *phénobarbital / caféine anhydre*

**ALEPSAL 15 mg, comprimé**

B/30 comprimés (CIP : 34009 328 962 7 1)

**ALEPSAL 50 mg, comprimé**

B/30 comprimés (CIP : 34009 300 222 9 0)

**ALEPSAL 100 mg, comprimé**

B/30 comprimés (CIP : 34009 328 961 0 3)

**ALEPSAL 150 mg, comprimé**

B/30 comprimés (CIP : 34009 331 330 8 5)

Laboratoire GENEVRIER S.A.

Code ATC	<b>N03AA02 (Antiépileptiques, barbituriques et dérivés)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« <b> Chez l'adulte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit en monothérapie,</li> <li>• soit en association à un autre traitement antiépileptique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.</li> <li>- Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire.</li> </ul> </li> </ul> <p><b> Chez l'enfant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit en monothérapie,</li> <li>• soit en association à un autre traitement antiépileptique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.</li> <li>- Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. »</li> </ul> </li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : ALEPSAL 15 mg, 50 mg et 100 mg : 3 juillet 1989 ALEPSAL 150 mg : 27 octobre 1988  Rectificatifs de l'AMM en date du 01/09/2011 et du 18/05/2016 (cf. partie 04.2 et « Annexe »).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II
Classification ATC	2015 N                    Système nerveux N03                Antiépileptiques N03A              Antiépileptiques N03AA            Barbituriques et dérivés N03AA02        phénobarbital

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites 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 19 octobre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de ALEPSAL 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 :
  - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
  - Traitement des épilepsies partielles : crise 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 : crise 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 (2 PSUR couvrant la période du 04/10/2008 au 03/10/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif du 18/05/2016) et ont principalement concerné la rubrique « 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.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), ALEPSAL a fait l'objet de 88 807 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

A titre indicatif, les données de vente issues du GERS 2015 exprimées en nombre de boîtes sont présentées ci-après :

Spécialités	Nombre d'unités vendues (boîtes) en 2015	
	Hôpital	Ville
ALEPSAL 15 mg, comprimé	51 990	35 753
ALEPSAL 50 mg, comprimé	286 980	173 291
ALEPSAL 100 mg, comprimé	186 690	174 024
ALEPSAL 150 mg comprimé	21 480	35 821
<b>Total</b>	<b>547 140</b>	<b>418 889</b>

### 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<sup>1,2,3,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 octobre 2011, la place d'ALEPSAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> American Epilepsy Society. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents.2015

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

<sup>4</sup> 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 19 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des 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. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques efficaces et mieux tolérées.

► La place des spécialités à base de phénobarbital sous formes orales 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 phénobarbital 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 ALEPSAL 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**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

# Annexe

Tableau comparatif du RCP des spécialités ALEPSAL (rectificatif du 18/05/2016).

RCP 01/10/2004	RCP modifié par le rectificatif du 18/05/2016
<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p><i>Grossesse</i></p> <p><u>Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :</u></p> <p>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.</p> <p>Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.</p> <p>L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.</p> <p><u>Risque lié au phénobarbital :</u></p> <p>Chez l'animal : l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine.</p> <p>Dans l'espèce humaine : le nombre des femmes exposées au phénobarbital 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 ; cependant, le risque, s'il existe, est faible.</p> <p>Compte tenu de ces données :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>chez une femme épileptique traitée par le phénobarbital, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception ;</li></ul>	<p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p><b>Femmes en âge de procréer</b></p> <p>Le phénobarbital ne doit pas être utilisé 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).</p> <p>Si une grossesse est envisagée le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé.</p> <p><i>Grossesse</i></p> <p><u>Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :</u></p> <p>Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse.</p> <p>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.</p> <p><u>Risque lié au phénobarbital :</u></p> <p>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).</p> <p>Dans l'espèce humaine : les données disponibles vont dans les 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.</p> <p>Compte tenu de ces données, le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative</p>

**RCP 01/10/2004**

- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique ;
- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le phénobarbital ne doit pas être interrompu.

**Nouveau-né :**

Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, 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/24heures 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.

**RCP modifié par le rectificatif du 18/05/2016**

thérapeutique moins tératogène.

**Chez les femmes en âge de procréer :**

- Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes ;
- En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital :
  - 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 phénobarbital 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 du phénobarbital, le traitement par ALEPSAL 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).

**Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :**

- 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 phénobarbital devait absolument être maintenu pendant la grossesse

**Nouveau-né :**

Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, 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/24heures 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.