

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# TROBALT (retigabine), antiépileptique

## Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire

### L'essentiel

- ▶ Des données de pharmacovigilance rapportant des cas de modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine, ainsi que de la peau, des lèvres et/ou des ongles ont conduit à une restriction d'indication de TROBALT.
- ▶ De ce fait, l'indication de TROBALT a été limitée au traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, en association, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.
- ▶ Son efficacité en association a déjà été démontrée *versus* placebo. Sa quantité d'effet est du même ordre que celle d'autres antiépileptiques utilisés dans cette indication. Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité dans l'indication restreinte de TROBALT.

### Indication préexistante

- TROBALT avait préalablement l'AMM en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients épileptiques de 18 ans et plus.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

### Stratégie thérapeutique

- Dans l'épilepsie partielle de l'adulte, l'association de deux antiépileptiques n'est recommandée qu'après l'échec d'au moins deux monothérapies successives (parmi carbamazépine, acide valproïque, oxcarbamazépine).  
Lorsqu'on associe des antiépileptiques, l'augmentation très progressive des doses de chacun vise à limiter la survenue d'effets indésirables.  
Les données sont insuffisantes pour permettre de privilégier une association particulière.  
On doit éviter d'utiliser plus de deux antiépileptiques.
- Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.  
Malgré un large arsenal thérapeutique disponible, plus de 30 % des patients ne sont pas contrôlés et présentent un risque accru de mortalité et de morbidité, par rapport à la population générale.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
TROBALT, en association avec d'autres anti-épileptiques, est une alternative thérapeutique de dernière ligne dans l'épilepsie partielle, avec ou sans crises secondairement généralisées, chez l'adulte.

## Données cliniques

- L'efficacité de la rétigabine, dans son indication d'origine, a été confirmée par une étude comparative évaluant l'efficacité de la rétigabine à libération immédiate, administrée à posologie flexible, en association à une monothérapie préalable, chez des patients épileptiques  $\geq 18$  ans présentant des crises partielles insuffisamment contrôlées. La monothérapie préalable devait comporter de la carbamazépine/oxcarbazépine, de la lamotrigine, du lévétiracétam ou de l'acide valproïque.

Sous traitement associant la monothérapie préalable et la rétigabine (posologie flexible entre 300 et 1 200 mg/j après une phase de titration de 4 semaines), le pourcentage de répondeurs (critère principal), défini par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence mensuelle des crises entre la phase de traitement par monothérapie et la phase d'entretien, a été de 44,5 % dans la population totale de l'étude. Ce pourcentage était plus élevé dans le sous-groupe recevant le valproate de sodium (56,9 % de répondeurs).

Cette étude n'a révélé aucun nouveau signal spécifique d'intolérance.

- Concernant les données spécifiques issues des essais cliniques sur la pigmentation des tissus, 89 cas de pigmentation des ongles, lèvres, peau et/ou muqueuses et des tissus oculaires incluant la rétine ont été signalés. La dose médiane était de 900 mg/jour (450 à 1 500 mg/jour) et la durée médiane d'exposition de 4,7 ans. Dans 74 % des cas, le traitement par TROBALT a été poursuivi. Le risque estimé est de 0,025 par patient/année d'exposition.

Sur les 133 examens ophtalmologiques effectués par les investigateurs des essais cliniques, une pigmentation de la rétine a été observée chez 30 patients. Aucun cas d'atteinte de l'acuité visuelle attribué à la pigmentation rétinienne n'a été rapporté à ce jour. De plus, 7 déclarations spontanées de pigmentations anormales ont été rapportées dont un cas d'atrophie rétinienne.

Les cas de modifications de pigmentation/modification de la couleur des téguments et tissus oculaires incluant la rétine sont considérés comme des effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) après un traitement prolongé par rétigabine.

En raison d'un éventuel risque de trouble visuel, un examen ophtalmologique complet (incluant l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente et un fond d'œil) doit être effectué à l'instauration du traitement et au moins tous les 6 mois pendant la durée du traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par TROBALT est important.
- Les spécialités TROBALT, en association à d'autres anti-épileptiques, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V, inexistante) dans leur indication de l'AMM.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

