

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (FEVRIER 2005)

EPITOMAX 25 mg, 50 mg, gélule

EPITOMAX 50 mg, comprimé

INTRODUCTION

Les spécialités Epitomax[®] sont indiquées en monothérapie de deuxième intention ou en association chez l'adulte et chez l'enfant de plus de deux ans dans le traitement des épilepsies généralisées et des épilepsies partielles.

Le 16 mars 2004 une extension d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication au traitement prophylactique de la crise migraineuse a été octroyée aux laboratoires Janssen-Cilag S.A.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial du topiramate.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial du topiramate.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le mécanisme d'action du topiramate dans la migraine n'est pas clairement expliqué. L'effet sur la migraine est évoqué à partir d'une activité antinociceptive.

4. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication est basée sur les résultats de quatre études d'efficacité et de sécurité d'emploi dans le traitement prophylactique de la crise migraineuse. Les quatre essais ont été conduits chez plus de 1700 patients des patients migraineux depuis au moins 6 mois à un an. Les patients devaient présenter entre 3 à 12 « épisodes migraineux » par mois (3 à 8 pour l'étude CAPSS-155) et pas plus de 15 jours de céphalée à l'inclusion. Le critère primaire d'efficacité était la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses. Les critères secondaires comportaient entre autres l'évaluation du pourcentage de répondeurs, définis comme présentant une diminution de 50% de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses.

4.1. Efficacite

4.1.1. Recherche de dose

Aucune des quatre études du dossier de cette demande d'extension d'indication n'a été considérée comme étant une étude de recherche de dose mais trois doses différentes ont cependant été étudiées (cf. chapitre 4.1.2.).

4.1.2. Efficacité

- *Etudes contre placebo*

Deux études multicentriques (TOPMAT-MIGR-001 et TOPMAT-MIGR-002), randomisées, en double insu, ont comparé l'efficacité et la sécurité de 50 mg/j (n = 117 et 117 respectivement), 100 mg/j

(n = 125 et 120 respectivement), et 200 mg/j (n = 112 et 117 respectivement) de topiramate contre placebo (n = 115 et 114 respectivement). A l'inclusion de ces deux études, la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses était environ de 5,5 pour l'ensemble des patients.

Dans ces deux études, le topiramate s'est montré supérieur au placebo en termes de diminution de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses par rapport à la valeur initiale, de façon statistiquement significative pour les doses 100 et 200 mg/j, mais non à la dose de 50 mg/j. Concernant le pourcentage de répondeurs, le topiramate s'est montré supérieur au placebo de façon statistiquement significative à toutes les doses. La dose de 200 mg n'est pas différente à 100 mg en termes d'efficacité et elle s'est montrée moins bien tolérée.

Une autre étude multicentrique (CAPSS-155), randomisée, en double insu, a comparé l'efficacité et la sécurité de 200 mg/j de topiramate (n = 138) contre placebo (n = 73). Pour chacun des critères d'efficacité, aucune différence n'était significative entre le placebo et le topiramate 200 mg/j. Il est à noter que l'effet placebo était particulièrement important dans cette étude.

Efficacité (à 6 mois) du topiramate contre placebo en traitement prophylactique de la crise migraineuse

Étude	Placebo	Topiramate (50 mg/j)	Topiramate (100 mg/j)	Topiramate (200 mg/j)
TOPMAT-MIGR-001				
Diminution de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses par rapport à la valeur initiale	-0,8	-1,3	-2,1	-2,2
Pourcentage de répondeurs	23	36	54	52
TOPMAT-MIGR-002				
Diminution de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses par rapport à la valeur initiale	-1,1	-1,4	-2,4	-2,1
Pourcentage de répondeurs	23	39	49	47
CAPSS-155				
Diminution de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses par rapport à la valeur initiale	-1,22	-	-	-1,38
Pourcentage de répondeurs	34	-	-	40

- *Étude contre placebo avec bras propranolol*

Une autre étude multicentrique (TOPMAT-MIGR-003), randomisée, en double insu, a comparé l'efficacité et la sécurité de 100 mg/j (n = 139) et 200 mg/j de topiramate (n = 143) contre placebo (n = 143) avec un bras propranolol (n = 143) qui dispose d'une AMM dans l'indication du traitement de fond de la migraine.

Efficacité (à 6 mois) du topiramate contre placebo et produit de référence

	Placebo	Propranolol (160 mg/j)	Topiramate (100 mg/j)	Topiramate (200 mg/j)
Diminution de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses par rapport à la valeur initiale	-0,9	-1,6	-1,6	-1,2
Pourcentage de répondeurs	22	43	37	35

Les résultats sont superposables pour les doses 100 et 200 mg/j et sont statistiquement significatifs *versus* placebo. Leur comparaison avec la dose de 160 mg/j de propranolol ne montre pas de différence majeure entre les deux médicaments, même si le propranolol paraît plus efficace en termes de répondeurs (cependant, l'étude n'a pas été réalisée pour démontrer la non-infériorité entre les deux produits mais uniquement pour démontrer la supériorité de topiramate par rapport au placebo).

4.1.3. Sécurité d'emploi

Les données de sécurité d'emploi issues des quatre essais cliniques, ayant inclus 1 722 patients dont 1 135 traités par topiramate mettent en évidence les effets indésirables habituellement retrouvés chez les épileptiques.

Le nombre de patients ayant arrêté le topiramate en raison d'effets indésirables varie entre 17 et 29% (contre 10% sous placebo et 20% sous propranolol). Les effets indésirables le plus fréquemment en cause sont représentés par des paresthésies, une fatigue, des nausées, et des effets neuropsychiatriques (difficultés de concentration et d'attention et insomnies).

Dans la mesure où ce produit va être utilisé dans une nouvelle population de patients et étant donné le faible nombre de patients traités pendant au moins un an (n = 9), un suivi spécifique de pharmacovigilance sera entrepris.

Bien qu'en clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique, le topiramate est déconseillé au cours de la grossesse en raison de son effet tératogène chez l'animal.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du topiramate dans la prophylaxie de la crise s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée (diminution de la fréquence moyenne mensuelle des crises migraineuses et pourcentage de répondeurs) versus placebo ;
- d'un profil de tolérance acceptable.

Même si il existe probablement des patients répondeurs à 50 mg/j, la dose de 100 mg/j a le meilleur rapport efficacité/sécurité d'emploi. La dose de 200 mg est moins bien tolérée pour un bénéfice thérapeutique supplémentaire très faible. Le rapport bénéfice/risque semble donc défavorable pour cette posologie.

Il n'y a pas de données concernant l'efficacité et la tolérance du topiramate au delà de 6 mois de traitement dans la prophylaxie des crises de migraine.

Enfin, en absence de définition a priori de cet objectif, d'un seuil de non-infériorité et d'une justification de celui-ci, la démonstration de la non-infériorité du topiramate vis-à-vis du propranolol n'a pas été faite.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à Epitomax[®] dans le traitement prophylactique de la crise migraineuse.

Le traitement doit débuter par 25 mg/j pendant une semaine, puis sera augmenté de 25 mg/j par paliers d'une semaine, ou plus longs en fonction de la tolérance. La dose totale journalière recommandée est de 100 mg/j, une dose de 50 mg/j pouvant être suffisante chez certains patients.