

A G E N C E

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION16 juin 1999

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 13 septembre 1996 (J.O. du 21 septembre 1996)

LAMICTAL 25mg, comprimé dispersible ou a croquer

LAMICTAL 100mg, comprimé dispersible ou à croquer

boîtes de 30

Laboratoires GLAXO WELLCOME

lamotrigine

Liste I

Date des AMM : 2 mai 1995, modifiées le 15 décembre 1997

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Lamotrigine.

Indications thérapeutiques

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans

Traitement des épilepsies réfractaires :

- crises partielles simples et complexes,
- crises généralisées, en complément d'un autre traitement antiépileptique ou en monothérapie après échec d'un traitement antérieur.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans

Traitement des formes sévères des épilepsies généralisées, y compris le syndrome de Lennox-Gastaut, réfractaires aux thérapeutiques antiépileptiques habituelles et en complément d'un traitement antiépileptique antérieur.

Posologie et mode d'administration

A dissoudre dans de l'eau.

Il est également possible de mâcher le comprimé ou de l'avaler avec un peu d'eau. Cependant, chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé est à dissoudre dans l'eau en raison du risque de fausse-route.

Dans tous les cas, la posologie initiale recommandée ne devra pas être dépassée et l'augmentation progressive de la posologie devra être respectée, en raison du risque d'éruption cutanée.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

- En complément d'un traitement anticomitial antérieur

A) Chez les patients ne recevant pas de valproate de sodium

- En association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone

Posologie initiale de lamotrigine

Elle est de

- 50 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines,
- 100 mg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes

Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 200 à 500 mg par jour en deux prises

elle sera atteinte par paliers de 50 à 100 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- Dans les essais cliniques, des posologies supérieures à 700 mg n'ont pas été étudiées.

- En association avec d'autres antiépileptiques

- On utilisera le schéma posologique recommandé chez les patients recevant du valproate de sodium.

B) Chez les patients recevant du valproate de sodium

L'association lamotrigine-valproate de sodium doit être évitée. Elle sera réservée aux situations qui l'imposent.

Comme le valproate de sodium diminue le métabolisme de la lamotrigine, les doses de celle-ci devront être réduites.

- Posologie initiale de lamotrigine

Elle est limitée à 25 mg un jour sur 2, en une prise, pendant les deux premières semaines ;

elle est ensuite limitée à 25 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes ;

- Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 100 à 200 mg par jour, répartis en une ou deux prises

elle sera atteinte par paliers de 25 à 50 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- En monothérapie

Posologie initiale de lamotrigine

Elle est de

-25 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines,

-50 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes;

Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 100 à 200 mg par jour en une à deux prises

elle sera atteinte par paliers de 50 à 100 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

Dans les essais cliniques, des posologies supérieures à 500 mg n'ont pas été étudiées.

- Passage d'une polythérapie à une monothérapie de lamotrigine

Il est recommandé de procéder à un sevrage très progressif du ou des antiépileptiques associés et d'adapter les doses de lamotrigine en fonction de l'état clinique du patient. De plus, il convient de tenir compte des interactions éventuelles.

Tableau récapitulatif des recommandations posologiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans

		semaines 1 et 2	semaines 3 et 4	posologie d'entretien
sans valproate de sodium	en association avec : <ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne • carbamazépine • phénobarbital • primidone 	50 mg/jour en 1 prise	100 mg/jour en 2 prises	200 à 500 mg/jour en 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	en association avec d'autres antiépileptiques	25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
avec valproate de sodium		25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les

			1 à 2 semaines
en monothérapie	25 mg/jour en 1 prise	50 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines

Enfants de 2 à 12 ans

La posologie dépend du poids de l'enfant et sera adaptée à sa croissance.

De plus, si la dose calculée en fonction du poids de l'enfant ne correspond pas à un nombre entier de comprimé(s) dosés à 5mg, arrondir au nombre inférieur (par exemple pour 17 mg: administration de 3 comprimés à 5 mg).

A) Chez les enfants ne recevant pas de valproate de sodium

- En association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone

Posologie initiale de LAMICTAL

Elle est de

- 2 mg/kg de poids corporel par jour, en 2 prises, pendant les deux premières semaines
- 5 mg/kg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes

-

Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 5 à 15 mg/kg par jour en deux prises, sans dépasser 400 mg par jour

elle sera atteinte par paliers de 2 à 3 mg/kg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- En association avec d'autres antiépileptiques

On utilisera le schéma posologique recommandé chez les patients recevant du valproate de sodium.

B) Chez les enfants recevant du valproate de sodium

L'association lamotrigine-valproate de sodium doit être évitée. Elle sera réservée aux situations qui l'imposent.

Comme le valproate de sodium diminue le métabolisme de la lamotrigine, les doses de celle-ci devront être réduites.

Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 2,5 et 5 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 5 mg 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.

Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 2,5 mg, alors LAMICTAL n'est pas indiqué.

- Posologie initiale de LAMICTAL

Elle est limitée à 0,2mg/kg de poids corporel par jour en une prise, pendant les deux premières

semaines ;

La posologie est ensuite limitée à 0,5 mg/kg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes ;

- Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 1 à 5 mg/kg par jour, répartis en une ou deux prises, sans dépasser 200 mg par jour

elle sera atteinte par paliers de 0,5 à 1 mg/kg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

Tableau récapitulatif des recommandations posologiques chez l'enfant de 2 à 12 ans :

		semaines 1 et 2	semaines 3 et 4	posologie d'entretien
sans valproate de sodium	en association avec : <ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne • carbamazépine • phénobarbital • primidone 	2 mg/kg par jour en 2 prises	5 mg/kg par jour en 2 prises	5 à 15 mg/kg par jour en 2 prises, sans dépasser 400 mg par jour. Paliers de 2 à 3 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	en association avec d'autres antiépileptiques	0,2 mg/kg par jour en 1 prise	0,5 mg/kg par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour. Paliers de 0,5 à 1 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
Avec valproate de sodium		0,2 mg/kg par jour en 1 prise	0,5 mg/kg par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour Paliers de 0,5 à 1 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.

Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 2,5 mg, alors LAMICTAL n'est pas indiqué. Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 2,5 et 5 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 5 mg 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.

Sujets âgés :

Les données chez le sujet âgé sont limitées mais aucune ne suggère une différence de réponse entre le sujet âgé et le sujet jeune. Cependant, il est recommandé d'utiliser la lamotrigine avec précaution dans cette population.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DU 5 JUILLET 1995

La lamotrigine est un nouveau principe actif à propriétés anticonvulsivantes.

La lamotrigine est un traitement de 2ème intention qui a montré son efficacité lorsqu'elle est prescrite en association avec d'autres antiépileptiques. LAMICTAL répond à un besoin thérapeutique chez des patients pour lesquels les alternatives sont actuellement peu nombreuses.

Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études comparatives, LAMICTAL apporte une amélioration du service médical rendu de même niveau que NEURONTIN et SABRIL (niveau II par rapport à la stratégie de traitement des antiépileptiques de 1ère intention, ou pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à NEURONTIN et SABRIL).

III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux

03 : Antiépileptiques

AX: Autres antiépileptiques

09: Lamotrigine

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux central

C6: Convulsions / épilepsie

P3: Antiépileptiques actifs sur les épilepsies partielles

2: Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Antiépileptiques de 2ème intention

EPITOMAX

GABITRIL

NEURONTIN

SABRIL

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment.

- le premier en nombre de journées de traitement SABRIL
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux

Le coût de traitement journalier est variable compte-tenu des grandes variations inter et intra-individuelles au cours de la maladie.

- le dernier inscrit EPITOMAX

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1998) Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Les données des panels existants ne sont pas adaptés à la surveillance des prescriptions des antiépileptiques de 2ème intention. La population cible avait été estimée à 15 400 patients. La population totale actuellement traitée par LAMICTAL, tous dosages confondus, est de 11 000 patients. La posologie journalière moyenne observée sous LAMICTAL est de 163 mg/jour.

Réévaluation du service médical rendu

Un essai clinique mené sur un an chez 566 patients a confirmé l'efficacité de LAMICTAL dans le traitement des épilepsies réfractaires. Critère de jugement: réduction d'au moins 50% du nombre de crises chez

- 40% de répondeurs dans les crises généralisées d'emblée et dans les crises partielles simples et complexes.
- 57% de répondeurs dans les crises secondairement généralisées.

Chez des patients traités par LAMICTAL plus un autre antiépileptique dans un essai de retrait de l'antiépileptique associé, mené sur 347 patients avec le même critère de jugement que l'essai ci-dessus, il a été observé

1. phénytoïne 38% de patients restent contrôlés sous LAMICTAL seul
2. carbamazépine 41 %de patients restent contrôlés sous LAMICTAL seul
3. valproate de sodium 64%de patients restent contrôlés sous LAMICTAL seul.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement:

Les conditionnements en boîtes de 30 sont bien adaptés à un traitement de longue durée.

Taux de remboursement : 65%