

A G E N C E COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTÉ

AVIS DE LA COMMISSION12 avril 2000LAMICTAL 5 mg, comprimé dispersibleLAMICTAL 25 mg, comprimé dispersibleLAMICTAL 50 mg, comprimé dispersibleLAMICTAL 100 mg, comprimé dispersibleLAMICTAL 200 mg, comprimé dispersible(Boîtes de 30)

Laboratoires GLAXO WELLCOME

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission du 29 mars 2000 est modifié selon le texte ci-après.

A G E N C E COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTÉ

AVIS DE LA COMMISSION29 mars 200012 avril 2000**LAMICTAL 5 mg, comprimé dispersible****LAMICTAL 25 mg, comprimé dispersible****LAMICTAL 50 mg, comprimé dispersible****LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible****LAMICTAL 200 mg, comprimé dispersible****(Boîtes de 30)**

Laboratoires GLAXO WELLCOME

lamotrigine

Liste 1

Date des AMM: 2 mai 1995 (25 mg, 100 mg)

31 juillet 1996 (50 mg, 200 mg)

25 novembre 1997 (5 mg)

Date de l'extension d'indication thérapeutique : 20 décembre 1999

Caractéristiques de la demande : extension d'indication au traitement des épilepsies partielles (avec ou sans généralisation secondaire) chez l'enfant de 2 à 12 ans.

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

Principe actif

Lamotrigine.

Indications

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

- soit en monothérapie après échec au traitement antérieur,
 - soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques ; syndrome de Lennox-Gastaut
- partielles simples et complexes réfractaires :

- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans

- en association à un autre traitement antiépileptique quand celui-ci est insuffisamment efficace.
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques; syndrome de Lennox-Gastaut

partielles simples et complexes réfractaires :

- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Posologie

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	en association avec:	50 mg/jour en 1	100 mg/jour en	200 à 500 mg/jour en 2

Valproate de sodium	phénytoïne	prise	2 prises	prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	carbamazépine phénobarbital primidone			
	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

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: 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	0,5 mg/kg par jour	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg

	en 1 prise	en 1 prise	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.

II - 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

P3-2 Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles

réfractaires

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique: antiépileptiques de 2ème intention:

EPITOMAX (indiqué à partir de 4 ans)

GABITRIL

NEURONTIN

SABRIL

TALOXIA, uniquement disponible à l'hôpital, indiqué dans le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut

La seule spécialité indiquée chez l'enfant dans le traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, en association avec un autre antiépileptique, lorsque les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées est SABRIL.

- Médicaments à même visée thérapeutique: les antiépileptiques.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 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

III CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la lamotrigine versus placebo en thérapeutique additive chez des enfants âgés de 2 à 16 ans souffrant de crises partielles réfractaires.

La lamotrigine (n=98) et le placebo (n=101) ont été administrés en association à d'autres antiépileptiques (à l'exclusion du felbamate et de la gabapentine).

Après une période de référence de 8 semaines au cours de laquelle a été recueillie la fréquence des crises, la période de 18 semaines de traitement a comporté 6 semaines d'introduction progressive du traitement et 12 semaines d'entretien, et ensuite une période de suivi au cours de laquelle la lamotrigine a été arrêtée progressivement (sur 1 à 6 semaines).

Les résultats sont les suivants

	Période d'entretien	
Critère d'efficacité	Tous types de crises partielles	Crises partielles secondairement généralisées
Patients répondeurs à 50%	LTG: 45% P: 25%	LTG: 57% P: 30%
Réduction médiane de la fréquence hebdomadaire	LTG: 44% P: 13%	LTG: 67% P : 11%

LTG: lamotrigine P: placebo

Ces différences sont statistiquement significatives.

Les résultats obtenus chez les enfants de moins de 12 ans ont été comparables à ceux du groupe 2 - 16 ans.

Tolérance

Selon les données de pharmacovigilance recueillies dans les pays où le produit est déjà commercialisé, le profil de tolérance est comparable chez l'enfant et chez l'adulte, excepté pour les éruptions cutanées et les réactions d'hypersensibilité qui sont rapportées plus fréquemment chez l'enfant. Elles surviennent habituellement dans les 8 premières semaines de traitement.

Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des effets cutanés parfois graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (Stevens-Johnson, Lyell) ont été rapportés.

Au cours des études cliniques, l'incidence des éruptions ayant conduit à une hospitalisation est de l'ordre de 1 pour 300 à 1 pour cent. Ce traitement est donc réservé aux formes sévères des épilepsies partielles ou généralisées, non contrôlées par les antiépileptiques habituels.

Des réactions d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, atteinte hépatique, altération de la fonction rénale, atteinte hématologique, adénopathie, oedème de la face et conjonctivites) ont été rapportées. Ces réactions précoces d'hypersensibilité (fièvre et adénopathies, conjonctivite) peuvent être annonciatrices d'une éruption cutanée sévère.

Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsies sont des affections graves.

La lamotrigine a démontré son efficacité dans le traitement des épilepsies partielles crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant de 2 à 12 ans.

Les effets indésirables les plus couramment observés sont des éruptions cutanées et des troubles neurologiques (céphalées, vertige, somnolence, ataxie et: tremblements).

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives.

La place de cette spécialité dans le traitement symptomatique des crises partielles d'épilepsie chez l'enfant est importante.

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative, cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à SABRIL, poudre pour solution buvable en sachet (cf Commission du 21 décembre 1994) et EPITOMAX, comprimé (cf Commission du 5 février 1997).

Stratégie thérapeutique recommandée

Cette spécialité peut être utilisée chez les enfants souffrant de crises d'épilepsie partielles lorsque le traitement de première intention se révèle inefficace ou insuffisant.

-

Interactions médicamenteuses:

En raison du risque majoré de réactions cutanées graves, l'association au valproate de sodium doit être évitée et devra être réservée aux situations cliniques qui l'imposent.

L'association à la carbamazépine risque d'augmenter les effets neurologiques (vertige, ataxie, diplopie) de la carbamazépine lors de l'introduction de la lamotrigine.

Population cible:

La population cible de LAMICTAL définie par l'extension d'indication de l'AMM est estimée en prenant en compte les hypothèses suivantes :

- une prévalence des épilepsies chez les enfants âgés de 2 à 12 ans comprise dans une fourchette d'incertitude allant de 2,2 à 4,7/1.000 enfants
- un taux d'incidence de l'épilepsie chez l'enfant de l'ordre de 70 à 80/100.000 personnes années
- un nombre d'enfant âgés de 2 à 12 ans estimé à 8,2 millions au 1er janvier 1999 (Source : INED)
- une fréquence des épilepsies partielles chez l'enfant comprise entre 35 et 55% des épilepsies
- une fréquence des épilepsies insuffisamment contrôlées par le traitement de première intention de l'ordre de 20 à 30%.

Sur ces bases, le nombre d'épileptiques de 2 à 12 ans serait de 29.700 dont 10.400 à 16.350 épilepsies partielles. En appliquant à ces estimations la fréquence des épilepsies réfractaires, la population cible prévalente de LAMICTAL pour la nouvelle indication serait comprise entre 2.000 et 5.000 patients.

De plus, compte tenu de l'incidence annuelle de l'épilepsie de l'enfant comprise entre 5.700 à 6.600 nouveaux cas, le nombre de nouveaux cas d'épilepsies partielles réfractaires au traitement serait de l'ordre de 400 à 1.000 nouveaux cas chaque année.

Au total, la population cible de LAMICTAL, pour cette indication, serait donc de 2.500 à 6.000 cas.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés

sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant de 2 à 12 ans.

Taux de remboursement: 65%