

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION5 juillet 1995**LAMICTAL 25 mg, comprimés dispersibles ou à croquer (B/30)**
LAMICTAL 100 mg, comprimés dispersibles ou à croque (B/30)

Lab. WELLCOME

lamotrigine

Liste I

LIBRA

niveau anatomique	N	:	Système nerveux central
Classe clinique	419	:	Convulsions
Classe pharmacologique	810	:	Anticonvulsivants/autres
	(865)	0	anticonvulsivants
	0		
Classe chimique	583	:	Alkylamines/autres
	(823)	:	alkylamines
	880	:	Halogènes/chlore
	(867)		

Code ATC : N03AX09**Nouveau principe actif**

Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**Principe actif/Originalité.**

Il s'agit d'un nouveau principe actif à propriétés anticonvulsivantes, la lamotrigine.

Série chimique :

La lamotrigine est un dérivé triazinique substitué.

Galénique :

Les comprimés dispersibles ou à croquer peuvent être soit mâchés, soit dissous dans un petit volume d'eau.

Propriétés pharmacologiques :

Les résultats d'études pharmacologiques suggèrent que la lamotrigine agit au niveau des canaux sodium voltage dépendants en stabilisant les membranes neuronales et inhibe la

libération des neuromédiateurs excitateurs, principalement le glutamate, dont le rôle est important dans la genèse des crises d'épilepsie.

Cet anti-convulsivant présente un profil similaire au phénobarbital, à la phénytoïne ou à la carbamazépine.

Il s'agit d'une molécule ayant une activité anti-folique.

Pharmacocinétique :

L'analyse des propriétés pharmacocinétiques de la forme galénique présentée met en évidence une bioéquivalence avec les formes utilisées lors des essais cliniques.

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal. L'élimination du produit se fait principalement par voie urinaire.

En termes d'interférences médicamenteuses, les antiépileptiques inducteurs enzymatiques accélèrent l'élimination de la lamotrigine et en diminuent les concentrations plasmatiques.

A l'inverse, la demi-vie de la lamotrigine spontanément longue de 29 heures peut s'allonger à 70 heures en cas d'association avec le valproate de sodium.

Indications thérapeutiques :

Traitement des épilepsies réfractaires aux thérapeutiques anti-épileptiques habituelles :

- crises partielles simples et complexes
- crises généralisées

en complément d'un traitement anticomitial antérieur.

Médicament réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Posologie et mode d'administration :

- Adultes et enfants de plus de 12 ans :

- *Chez les patients ne recevant pas de valproate de sodium :*

- la posologie initiale de LAMICTAL est de 50 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines ;
- la posologie est de 100 mg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes ;
- la posologie d'entretien habituelle est de 200 à 500 mg par jour en deux prises.

- *Chez les patients recevant du valproate de sodium :*

Procéder, dans la mesure du possible, à la substitution du valproate par un autre antiépileptique avant d'associer la lamotrigine au traitement (cf. les rubriques "mise en garde et précautions d'emploi" et "interactions médicamenteuses").

A défaut, la posologie initiale de LAMICTAL sera limitée à 25 mg un jour sur

deux, en une prise, pendant les deux premières semaines ;

- la posologie sera ensuite limitée à 25 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes ;
- la posologie d'entretien habituelle sera de 100 à 200 mg par jour, répartis en une ou deux prises.

- Adultes et enfants de plus de 12 ans, posologie quotidienne :

semaines 1 et 2 semaines

sans valproate de sodium	50 mg/jour en une prise	100 mg/jour en 2 prises	200 à 500 mg/jour en 2 prises
avec valproate de sodium	25 mg 1 jour sur 2	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises

Ne pas dépasser la posologie initiale recommandée.

- Sujets âgés

En l'absence de données concernant cette classe d'âge, il est recommandé d'utiliser la lamotrigine avec précaution.

Intérêt thérapeutique :

Les épilepsies, qu'elles soient idiopathiques (avec facteurs génétiques au premier plan), symptomatiques (conséquences d'atteintes évolutives du SNC ou de séquelles fixées d'agressions antérieures) ou cryptogéniques sans cause génétique ou acquise démontrable sont des affections graves.

La lamotrigine est un traitement de 2^{ème} intention qui a montré son efficacité lorsqu'elle est prescrite en association avec d'autres antiépileptiques. Dans le cadre de cette stratégie thérapeutique, le LAMICTAL répond à un besoin thérapeutique essentiel chez des patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont actuellement peu nombreuses.

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES

Classification :

Antiépileptiques.

Médicaments à même visée thérapeutique :

Les antiépileptiques.

Médicaments directement comparables dans la classe thérapeutique de référence :

LAMICTAL est comparable aux médicaments de 2^{ème} intention qui ont démontré leur efficacité sur les épilepsies rebelles aux autres antiépileptiques, en l'occurrence le SABRIL (vigabatrin) et le NEURONTIN (gabapentine).

Le GABRENE (progabide) peut également constituer une alternative mais nécessite un contrôle biologique strict de la fonction hépatique.

III - AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Analyse des essais cliniques et données comparatives (10 essais contre placebo concernant plus de 1000 patients, 27 essais ouverts) :

L'ensemble des données ont été obtenues au cours d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse tant au niveau de la sélection des patients que des critères d'efficacité retenus.

* La plupart des essais d'efficacité sont des essais croisés en double aveugle versus placebo (352 patients) chez des patients ambulatoires, souffrant dans la majorité des cas d'épilepsie primaire présentant essentiellement des crises partielles mais aussi des crises généralisées.

L'analyse d'efficacité met en évidence une réduction de moitié du nombre de crises chez 22,4 % des patients.

Deux essais contrôlés en groupes parallèles, lamotrigine (300 ou 500 mg) versus placebo regroupent 662 patients prenant des médicaments antiépileptiques (sauf du valproate de sodium) et présentant des crises répétées ont également montré une diminution significative du nombre de crises dans le groupe ayant reçu 500 mg de lamotrigine.

* Les essais ouverts concernent 677 patients présentant n'importe quel type de crise et ont duré 48 semaines.

Il semble que l'effet de la lamotrigine se maintienne, sans épuisement sur au moins des durées d'exposition de 144 à 168 semaines.

* Par ailleurs, l'efficacité de la lamotrigine a été étudiée en monothérapie contre carbamazépine ou phénytoïne, ce qui a permis de conclure à une efficacité identique de ces trois produits.

Tolérance :

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques sont pour l'essentiel dose-dépendants et similaires en nature et en fréquence à ceux rencontrés avec les autres antiépileptiques à l'exception des effets cutanés.

Les effets indésirables graves représentent 11,1 % des réactions secondaires, le plus souvent imputables à la maladie sauf pour les réactions cutanées. La surveillance après commercialisation à l'étranger concerne à ce jour plus de 78.000 patients et n'apporte pas d'éléments supplémentaires.

Les effets secondaires cutanés ont par contre suscité une attention particulière dès les essais cliniques. En l'état actuel des études, en fonction des posologies et du mode d'administration préconisé, les accidents cutanés de la lamotrigine représentent entre 0,4 et 1,5 % des patients traités dont la moitié de réactions jugées graves (une quarantaine de cas de syndromes de Stevens-Johnson ou syndromes de Lyell). Parmi les facteurs favorisants, on retiendra l'administration de fortes doses d'emblée, le sexe féminin, l'âge

mais surtout l'association ou valproate de sodium retrouvée dans près de 80 % des cas. En fait, la survenue d'accidents cutanés s'avère connue pour tous les médicaments antiépileptiques.

Stratégie thérapeutique :

LAMICTAL est un traitement de 2^{ème} intention, utilisé après échec des autres antiépileptiques, en traitement complémentaire avec poursuite de l'administration de ces médicaments seuls ou en association.

ASMR :

Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études comparatives, compte tenu du rapport bénéfice/risque et de la stratégie thérapeutique recommandée, LAMICTAL apporte une amélioration du service médical rendu de même niveau de NEURONTIN et SABRIL (niveau II par rapport à la stratégie de traitement par les antiépileptiques de première intention, ou pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à NEURONTIN et SABRIL).

IV - EPIDEMIOLOGIE

Données épidémiologiques/Population cible :

Prévalence : pas d'enquête

Epilepsie grave : 20 %.

V - EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Il n'est pas possible de situer les spécialités les moins chères et les plus vendues, SABRIL venant d'obtenir récemment son inscription sur la liste Sécurité Sociale (arrêté du 5 mai 1995 - J.O. du 7 mai 1995) et NEURONTIN n'étant pas encore commercialisé.

- Analyse économique

La firme présente deux sources d'information sur la prise en charge de l'épilepsie :

- une étude interne sur les coûts hospitaliers, à partir des essais cliniques de phase III, tendant à montrer une diminution du coût des hospitalisations
- une étude sur le coût économique et social de l'épilepsie, présentant une revue de la littérature et des recommandations méthodologiques.

CONCLUSION

Conditionnement :

Le conditionnement est bien adapté à la croissance posologique prévue dans l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %

Proposition d'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 toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

COMMENTAIRE

La Commission souhaite, lors de la réévaluation de ce produit, que soient fournies les études qui documentent une utilisation en monothérapie ainsi que les études comparative avec le vigabatrin et le gabapentine.