

A G E N C E COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTE**AVIS DE LA COMMISSION**25 avril 2001**LAMICTAL 2 mg. comprimé dispersible****LAMICTAL 5 mg. comprimé dispersible****LAMICTAL 25 mg. comprimé dispersible****LAMICTAL 50 mg. comprimé dispersible****LAMICT AL 100 mg. comprimé dispersible****LAMICT AL 200 mg. comprimé dispersible****(Boîtes de 30)****Laboratoires GLAXO WELLCOME**

Lamotrigine

Liste I

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

31 juillet 1996 (50 mg, 200 mg)

25 novembre 1997 (5 mg)

26 juin 2000 (2 mg)

Date de l'extension d'indication thérapeutique : 2 novembre 2000.

Motif de la demande :

extension d'indication au traitement des épilepsies généralisées et partielles en monothérapie de 1^{ère} intention chez l'adulte et l'enfant de plus de 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,

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

Posologie et mode d'administration :

En monothérapie de première intention :

Posologie initiale de lamotrigine :

- 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 :

- 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.

Propriétés pharmacocinétiques

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal avec un effet de premier passage hépatique négligeable. La nourriture retarde le pic plasmatique

d'environ, 1,5 heure sans modifier la quantité absorbée.

Il existe une grande variation inter-individuelle des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 55%. Le volume de distribution est de 0,92 à 1,22l/kg.

La lamotrigine est métabolisée en dérivés glycuconjugués éliminés dans les urines.

La demi-vie d'élimination chez l'adulte sain est de 24 à 35 heures. Elle est grandement affectée par les co-médications antiépileptiques.

La lamotrigine induit son propre métabolisme de façon modérée et dose dépendante. Elle ne

semble pas affecter la pharmacocinétique des autres antiépileptiques et les données suggèrent que les interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par le cytochrome P-450 sont peu probables.

II -MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

N : Système nerveux

03 : Antiépileptiques

AX : Autres antiépileptiques

09 : Lamotrigine

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux central

C6 : Convulsions I épilepsie

P1 : Antiépileptiques actifs sur les épilepsies généralisées

P3 : Antiépileptiques actifs sur les épilepsies partielles

P3-1 : Médicaments de première intention

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 thérapeutique :

- *Les spécialités indiquées en première intention chez l'adulte et l'enfant :*

DEPAKINE (valproate de sodium)

DI-HYDAN (phénytoïne)

GARDENAL (phénobarbital)

NEURONTIN (gabapentine) (enfant de plus de 12 ans.)

TEGRETOL (carbamazépine)

TRILEPTAL (oxcarbamazépine) (enfant à partir de 6 ans)

ZARONTIN (éthosuximide)

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 :

DEPAKINE

-le plus économique en coût de traitement médicamenteux :

La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies inter-individuelles et intra-individuelles au cours de la maladie.

-le dernier inscrit :

TRILEPTAL

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)

Journal officiel

III -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Efficacité

1. Trois essais de monothérapie de 1ère intention ont été déposés en 1994 dans le

dossier initial de demande d'AMM :

Population traitée : 784 patients (adultes et enfants de plus de 12 ans) présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

1-1 2 études d'une durée de 48 semaines comparant la lamotrigine à la carbamazépine et la

phénytoïne.

Critère de jugement principal : nombre de patients restant sans crise au cours des 24 dernières semaines de traitement

	Etude 049/089		Etude 074	
	N = 260		N = 181	
	LTG	CBZ	LTG	PHT
	n = 131	n = 129	n = 86	n = 95
patients libres de crises au cours des 24 dernières semaines de traitement (%)	50 (39%)	47 (38%)	34 (43%)	33 (36%)

LTG : lamotrigine ; CBZ : carbamazépine ; PHT : phénytoïne

Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative en terme d'efficacité entre la lamotrigine et la carbamazépine ou entre la lamotrigine et la phénytoïne dans ces 2 études.

1-2 1 étude randomisée, en ouvert, d'une durée de 30 semaines lamotrigine (n= 226) versus carbamazépine (n=117) n'a pas montré de différence significative en terme d'efficacité entre les 2 groupes.

2. Trois nouvelles études de monothérapie de 1 ère intention :

2-1 Deux études ouvertes d'une durée de 24 semaines comparant la lamotrigine au valproate de sodium ou à la carbamazépine.

Population traitée : 1076 patients adultes et enfants de moins de 12 ans, présentant une épilepsie généralisée idiopathique nouvellement diagnostiquée (étude 126) ou des crises partielles nouvellement diagnostiquées (étude 136).

Critère principal : proportion de patients sans crise à la fin de l'essai

Population ITT :	Etude 126			Etude 136		
	LTG	VPA	p	LTG	CBZ	p

adultes et enfants de plus de 12 ans						
Nombre de patients sans crise à la fin de l'essai (%)	131/167 (78%)	69/81 (85%)	NS	168/259 (65%)	90/126 (72%)	NS

LTG: lamotrigine ; CBZ : carbamazépine ; V PA : valproate de sodium

2-2 Une étude en double aveugle d'une durée de 24 semaines chez les sujets âgés (plus de 65 ans) présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée a comparé la lamotrigine à la carbamazépine :

Critère principal : efficacité globale du traitement: proportion de patients n'étant pas sortis de

l'étude avant la 16ème semaine de traitement et restant sans crise au cours des 16 dernières semaines de l'étude.

- 71 % (n=72 / 102) des patients sous lamotrigine sont restés sous traitement versus 42 % (n=20/48) des patients sous carbamazépine.
- Absence de crise au cours des 16 dernières semaines chez 39 % (n=40 / 102) des patients sous lamotrigine.

Effets indésirables au cours des études cliniques :

- études initiales :

Evénements indésirables (EI) avant entraîné l'arrêt du traitement :

- 78 EI concernant 42/443 patients sous lamotrigine (9,5% des patients)
- 96 EI concernant 47/246 patients sous carbamazépine (19,1 % des patients)
- 25 EI concernant 18/95 patients sous phénytoïne (18,9% des patients)

Les sorties d'essai pour événements indésirables apparaissent moins fréquentes sous traitement par lamotrigine.

L'événement indésirable le plus fréquemment à l'origine des sorties d'essai est l'éruption cutanée.

Evénements indésirables graves imputables au traitement :

- 5 / 443 patients (1,1 %) sous lamotrigine ont présenté au moins un effet indésirable grave.

- aucun sous carbamazépine
- 5/95 patients (5,2%) sous phénytoïne ont présenté au moins un effet indésirable grave.

Effets indésirables au cours des nouvelles études :

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave varie de façon importante dans les trois études: de 5 à 21% pour la lamotrigine et de 6 à 31% pour la

carbamazépine.

Le pourcentage de patients sortis d'essai pour événement indésirable varie de 10 à 18% pour la lamotrigine et de 21 à 42% pour la carbamazépine. L'éruption cutanée représente l'effet indésirable le plus fréquent dans ces études.

Le pourcentage de patients sortis d'essai pour événement indésirable est de 7% pour les patients sous valproate.

Selon les données de pharmacovigilance recueillies dans les pays où le produit est déjà commercialisé, les événements indésirables cutanés graves semblent diminuer (de 7/10.000 en 1996-1997 à 3/10.000 en 1998). Une tendance à l'augmentation des effets digestifs et neuropsychiques a été notée.

Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

La lamotrigine a démontré son efficacité dans le traitement des épilepsies généralisées et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation secondaire).

Certains arrêts de traitement sont liés à des effets indésirables. Parmi ces effets indésirables, des éruptions cutanées graves sont possibles.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

La place de cette spécialité dans le traitement en monothérapie de 1^{ère} intention des épilepsies généralisées et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation secondaire) est importante.

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

Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement en monothérapie de première intention des épilepsies partielles ou généralisées, la lamotrigine ne présente pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par

rapport aux spécialités de référence (TEGRETOL, DEPAKINE et NEURONTIN) actuellement utilisées.

Stratégie thérapeutique recommandée

Précautions particulières d'emploi :

Afin de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables cutanés, une augmentation très progressive des doses est recommandée. La dose efficace ne sera atteinte qu'après plusieurs semaines de traitement.

Population cible :

La population cible de LAMICTAL dans cette nouvelle indication est constituée des patients épileptiques contrôlés par une monothérapie. La prévalence de l'épilepsie est estimée entre 350 000 à 450 000 patients de 12 ans et plus, dont 70 à 80% sont contrôlés par une monothérapie.

Sur ces bases, la population cible correspondant à l'extension d'indication thérapeutique du LAMICTAL serait comprise entre 245000 et 360000 patients.

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 cette extension d'indication.

Taux de remboursement : 65%.