



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

lamotrigine

LAMICTAL 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer

Flacon/30 (CIP : 3400935458179)

LAMICTAL 5 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400934483561)

LAMICTAL 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400933898434)

LAMICTAL 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400934147135)

LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400933898663)

LAMICTAL 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400934147364)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	N03AX09 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>Epilepsie</u> <i>Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus</i> • Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques. • Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. LAMICTAL est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. <i>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans</i> • Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un

	syndrome de Lennox-Gastaut. • Traitement en monothérapie des absences typiques. <u>Troubles bipolaires</u> <i>Adultes âgés de 18 ans et plus</i> Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : LAMICTAL 2 mg : 26/06/2000 LAMICTAL 5 mg : 25/11/1997 LAMICTAL 25 mg : 02/05/1995 LAMICTAL 50 mg : 31/07/1996 LAMICTAL 100 mg : 02/05/1995 LAMICTAL 200 mg : 31/07/1996 Rectificatifs d'AMM le 14/11/2016 (voir rubrique 04.2 de l'avis)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 N N03 N03A N03AX N03AX09	Système nerveux Antiépileptiques Antiépileptiques Autres antiépileptiques lamotrigine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/09/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 octobre 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu de LAMICTAL était important dans l'ensemble des indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Epilepsie

Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus

- Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.
- Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'anti-épileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Enfants et adolescents de 2 à 12 ans

- Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonicocloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement en monothérapie des absences typiques.

Troubles bipolaires

Adultes âgés de 18 ans et plus

- Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs (voir rubrique 5.1).
- LAMICTAL n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Des données actualisées de la littérature ont été considérées dans l'indication de l'épilepsie^{1,2} et dans celle des troubles bipolaires³ en complément de celles fournies par le laboratoire^{4,5,6,7,8}. Ces données sont d'un niveau de preuve faible, en raison, d'une part, de l'hétérogénéité des données en ce qui concerne les métaanalyses^{1,2,3,6,7,8}, et d'autre part, du caractère en ouvert ou du nombre important de patients sortis d'étude en ce qui concerne les études cliniques^{4,5}.

Elles ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Des nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire ont été considérées (PSUR et PBRER couvrant la période du 01/12/2006 au 30/12/2016 et données d'études cliniques^{1,3,4,5,6}).

► Le rapport de l'ANSM d'avril 2019 fait état des connaissances actuelles sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux liés à l'utilisation d'antiépileptiques au cours de la grossesse (données de la littérature et de pharmacovigilance disponibles jusqu'au 1^{er} septembre 2015 complétées de données pertinentes disponibles en juin 2018)⁹.

Pour la lamotrigine, les conclusions du rapport sont les suivantes :

- sur le risque malformatif :
 - les données disponibles ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle du risque global de malformations majeures (fréquence globale de survenue entre 2 et 3,65 % pour une exposition à la lamotrigine en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse, du même ordre de grandeur que dans la population générale, de 2 à 3 %) ;
 - une surreprésentation d'un type particulier de malformations n'a pas été démontré, néanmoins des signaux potentiels ont été identifiés ponctuellement dans une étude mais non rapportées dans les autres études, ce qui doit faire l'objet de recherches complémentaires ;

¹ Nevitt SJ, Tudur Smith C, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD001031. doi: 10.1002/14651858.

² Nevitt SJ1, Sudell M, Weston J and al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD011412. doi: 10.1002/14651858.

³ Solmi M, Veronese N, Zaninotto L and al. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: a comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials. *CNS Spectr* 2016;21:403-418.

⁴ Machado RA, Garcia VF, Astencio AG and Cuatras VB. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure* 2013;22:846-55.

⁵ Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J and al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:450-9.

⁶ Miura T, Noma H, Furukawa TA and al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:351-9.

⁷ Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD003277.

⁸ Liu J, Wang LN, Wu LY, Wang YP. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD011922.

⁹ ANSM. Rapport Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. Avril 2019.

https://ansm.sante.fr/content/download/159891/2094831/version/1/file/Synth%C3%A8se_avril+2019.pdf (consulté le 06/06/2019).

- une relation dose-effet a été rapportée dans une étude mais pas dans les trois autres de même ampleur.
- sur le risque neuro-développemental (retard de développement, troubles de l'apprentissage, troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles du spectre autistique), les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive (à ce jour pas de signal sur le QI pour une centaine d'enfants évalués à 6 ans) et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.

Par ailleurs, l'ANSM maintient son suivi de l'évolution des connaissances. A cet effet, afin de faciliter et d'optimiser le recueil des informations, l'ANSM a mis en place, en lien avec l'APESAC (Association des Parents d'Enfants souffrant du syndrome de l'Anti-Convulsivant) et le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, un formulaire complémentaire de signalement de pharmacovigilance en cas d'exposition d'enfants à des antiépileptiques au cours de la grossesse.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant principalement la rubrique « 4.8 Effets indésirables » avec l'ajout de la survenue d'alopécie (peu fréquent).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription/d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité LAMICTAL est estimé à 890 000. LAMICTAL est majoritairement prescrit dans les épilepsies (37% des prescriptions avec le code CIM-10 de la classe « G40 »).

D'après le rapport de l'ANSM publié en 2019, 64 553 femmes âgées de 15 à 49 ans ont eu une délivrance de lamotrigine en 2017 en France⁹. Ce nombre semble en augmentation régulière, et était de 59 696 en 2016.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et les troubles bipolaires ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{10,11,12,13,14,15,16,17,18}.

¹⁰ Société Française de Neurologie. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Label HAS en octobre 2014. Disponible sur <http://www.sfn-neuro.org/sites/sfn.prod.saegir.cym.com/files/files/recommandations.pdf>. [accédé le 4 avril 2016]

¹¹ The Epilepsies, The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Methods, evidence and recommendation*. January 2012. National Clinical Guideline Center - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponible sur <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf> [accédé le 4 avril 2016].

¹² Haute Autorité de santé. Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie. Rapport d'élaboration. 2015.

¹³ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63.

¹⁴ HAS. Guide ALD Schizophrénies. 2016.

¹⁵ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. *Rev Prat* 2013;63:349-53

¹⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

¹⁷ Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013 ; 14 : 2-44.

¹⁸ Barnes T RE et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2011 ; 25 : 567-620.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 octobre 2013, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique pour chacune des indications n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 2 octobre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Epilepsies

► Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

► La lamotrigine entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la lamotrigine est moyen notamment en raison de la tolérance cutanée.

► La lamotrigine peut être utilisé en première intention.

5.1.2 Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs

► Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Le trouble bipolaire de type I est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Les sujets ont souvent également eu un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

► Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

► La lamotrigine est un traitement à visée préventive en termes de délai avant intervention pour rechute ou récurrence d'un épisode dépressif chez les adultes ayant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la lamotrigine est moyen en raison d'une efficacité modeste et du risque d'effets indésirables cutanés graves.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMICTAL comprimé reste important dans l'ensemble de ses indications.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.