

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 juillet 2014

**ZONEGRAN 25 mg, gélule**

Boîte de 14 (CIP : 3400936594265)

**ZONEGRAN 50 mg, gélule**

Boîte de 14 (CIP : 3400936594330)

**ZONEGRAN 100 mg, gélule**

Boîte de 56 (CIP : 3400936594555)

Eisai SAS

DCI	Zonisamide
Code ATC (2013)	N03AX15 (Autres antiépileptiques)
Motif de l'examen:	<b>Extension d'indication</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication(s) concernée(s)	<b>« En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Extension d'indication (procédure centralisée) : 27 juin 2012 Rapporteur : Irlande, co-rapporteur : Pays-Bas
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	N	Système nerveux
	N03	Antiépileptiques
	N03A	Antiépileptiques
	N03AX	Autres antiépileptiques
	N03AX15	zonisamide

## 02 CONTEXTE

---

Le laboratoire sollicite l'inscription de ZONEGRAN sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication "En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée".

Les spécialités ZONEGRAN sont inscrites depuis 2007 sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication "En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire." (Arrêté du 09/08/2007)

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

"En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

**En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée."**

## 04 POSOLOGIE

---

"Posologie - Adultes

*Titration et dose d'entretien*

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, particulièrement ceux qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

### Arrêt du traitement par Zonegran

Quand il est nécessaire d'arrêter le traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez l'adulte, la posologie a été réduite de 100 mg tous les sept jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques (le cas échéant).

**Tableau 1. Adultes - Schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés**

Schéma thérapeutique	Phase de titration			Dose d'entretien habituelle
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6	
<b>Monothérapie</b> - Epilepsie nouvellement diagnostiquée chez l'adulte	100 mg/jour (une fois par jour)	200 mg/jour (une fois par jour)	300 mg/jour (une fois par jour)	300 mg par jour (une fois par jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalles de deux semaines jusqu'à une dose maximale de 500 mg
<b>Traitement en association</b> - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	<b>Semaine 1</b> 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	<b>Semaine 2</b> 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	<b>Semaines 3 à 5</b> Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle d'une semaine	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises).
- patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4 ; ou patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	<b>Semaines 1 + 2</b> 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	<b>Semaines 3 + 4</b> 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	<b>Semaines 5 à 10</b> Augmentation par paliers de 100 mg maximum à intervalle de deux semaines	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises). Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles

### Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières [...]

#### Personnes âgées

Il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez les personnes âgées, et il convient donc d'être prudent lors de l'instauration du traitement chez ces patients. Le profil de sécurité de Zonegran doit également être considéré lors de la prescription de Zonegran (voir rubrique 4.8).

#### Insuffisance rénale

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale car il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez ces patients et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. Etant donné que le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui présentent une élévation persistante cliniquement significative de la créatinémie. [...]

#### Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients présentant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée. La prudence est recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. [...]"

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours à une monothérapie en première intention à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée.

En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. On estime à environ 20 à 30 % la fréquence des épilepsies pharmaco-résistantes. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

► **Antiépileptiques indiqués en monothérapie dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire :**

NOM (DCI) Laboratoire	Renouvellement d'inscription	SMR	ASMR récente dans l'indication
TEGRETOL(carbamazépine) Novartis Pharma	09/01/2013	Important	-
KEPPRA* (lévétiracétam) UCB Pharma	17/04/2013	Important	Avis du 28/02/2007 : Le lévétiracétam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à la carbamazépine LP en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.
DIHYDAN (phénytoïne) Primius Lab Limited	04/12/2013	Important	-
DEPAKINE* (valproate de sodium) Sanofi-Aventis	19/10/2011	Important	-
LAMICTAL (lamotrigine) GSK	02/10/2013	Important	-
NEURONTIN (gabapentine) Pfizer	06/06/2007	Important	-
EPITOMAX (topiramate) Janssen-Cilag	19/03/2014	Important	-
TRILEPTAL (oxcarbazépine) Novartis Pharma	07/09/2011	Important	-
GARDENAL* (phénobarbital) Sanofi-Aventis	19/10/2011	Important	-
RIVOTRIL (clonazepam) Roche	19/10/2011	Modéré	-
MYSOLINE (primidone) Serb	15/02/2012	Faible	-

\*disponible aussi sous forme injectable (aux collectivités)

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

**La carbamazépine, le lévétiracétam et la phénytoïne sont les antiépileptiques ayant le meilleur niveau de preuve dans le traitement initial de l'épilepsie partielle chez l'adulte et font donc partie des comparateurs les plus pertinents de ZONEGRAN en monothérapie.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Prise en charge du médicament en Europe dans l'indication : Allemagne, Pays-Bas, République tchèque, Royaume-Uni, Suède, Irlande, Slovaquie.

Le médicament est commercialisé au Japon depuis 1989 et aux Etats-Unis depuis 2000.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé les données d'une étude de phase III effectuée dans l'extension d'indication en monothérapie. Il s'agit d'une étude de non-infériorité multicentrique, randomisée contrôlée versus carbamazépine réalisée chez 583 patients adultes ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (cf. tableau ci-dessous).

Etude	Patients	Méthodologie/Nb de patients /Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
Etude 310 Baulac 2012 (Europe, Asie, Australie, Afrique du Sud)	120 centres  Epilepsie nouvellement diagnostiquées : Au moins 2 crises partielles (avec ou sans généralisation secondaire) ou crises généralisées tonico-cloniques sans origine focale claire, dans les 12 mois précédents l'inclusion. (de causes inconnues dans 67% des cas) Traitement antérieur par un antiépileptique < 2 semaines.  Age moyen : 36 ans  Nombre de crises - sur les 12 derniers mois : 2 à 6 (81%), ≥ 6 (18%) - sur les 3 derniers mois : 2 à 5 (53%), ≥ 6 (11%)  Type de crises : - partielles simples (avec ou sans signes moteurs) : 24% - partielles complexes : 39% - secondairement généralisées (tonico-cloniques) 58% - généralisées (tonico-cloniques) : 13%	R (1 :1), DA, GP, non-infériorité ( $\Delta_{\text{non inf}} = -12\%$ )  n=583 randomisés (456 analysés)  Zonisamide (ZNS) : 282 patients Titration sur 4 semaines (posologie initiale 100 mg/j augmentée jusqu'à 300 mg/j) Période d'adaptation posologique (26 à 72 semaines) : 200 à 500 mg/j Période de maintien (26 semaines)  Carbamazépine LP (CBZ) : 301 patients Titration sur 4 semaines (posologie initiale 200 mg/j jusqu'à 600 mg/j) Période d'adaptation posologique (26 à 72 semaines) : 400 à 1200 mg/j Période de maintien (26 semaines)	Critère principal : Pourcentage de patients libres de crises à 6 mois  Pourcentage de patients libres de crises à 12 mois	<u>Analyses per protocole*</u>  - ZNS : 177/223 (79,4%) - CBZ : 195/233 (83,7%) Différence absolue : -4,5% (IC 95% -12,2 ; 3,1) Délai médian : 204 jours  - ZNS : 146/216 (67,6%) - CBZ : 171/229 (74,7%) Différence absolue : -7,9% (IC 95% -17,2 ; 1,5) Délai médian : 381 jours	Incidence des événements indésirables (EI) :  - ZNS : 170/281 (60%) - CBZ : 185/300 (62%)  Evénements les plus fréquents (> 5%, ZNS vs CBZ) :  - céphalées 10% vs 12% - diminution de l'appétit 8% vs 2% - somnolence 6% vs 8% - sensations vertigineuses 4% vs 8% - perte de poids 7% vs 0% (> 20% chez 0,7% des patients) - diminution du taux sérique de bicarbonates ≤ 16 mmol/L ou diminution ≥ 6 mmol/L : 3,8% vs < 1%

R : randomisée, DA : double-aveugle, GP : groupes parallèles

\*Régression linéaire, ajustée sur le pays

Deux cent quatre-vingt-quinze patients (51% des patients de l'étude 310) ont été inclus dans une étude de suivi : 137 dans le groupe zonisamide, 158 dans le groupe carbamazépine. Les patients inclus avaient terminé l'étude 310 et n'avaient pas présenté de crises au cours de la période de maintien du traitement de 26 semaines.

A 12 mois, le pourcentage de patients traités était de 58% dans le groupe zonisamide et de 61% dans le groupe carbamazépine. A 24 mois, seuls 6% et 2,5% des patients étaient restés sous traitement.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

Au cours de l'étude 310, les effets indésirables les plus fréquents ont été une diminution de l'appétit, une perte de poids et une diminution du taux sérique des bicarbonates. L'incidence de diminutions marquées du poids (de 20% ou plus) a été de 0,7%. L'incidence de taux sériques de bicarbonate anormalement faibles a été de 3,8%.

Les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement relié au traitement ont été de 36% dans le groupe ZNS et de 38% dans le groupe CBZ. Un événement indésirable grave a été rapporté chez 5% des patients du groupe ZNS (reliés au traitement 3 cas) et chez 6% des patients du groupe CBZ (reliés au traitement 7 cas).

Les arrêts de traitements survenus pour événement indésirable ont concerné respectivement 11% et 12% des patients ; les effets indésirables les plus fréquemment en cause chez les patients traités par zonisamide ont été : fatigue (5 patients), éruption cutanée (3), sensations vertigineuses (3), trouble de la mémoire (3).

L'incidence de trois événements indésirables a différencié de plus de 3% entre les deux groupes de traitement : perte de poids (7% vs 0%), diminution de l'appétit (8% vs 2%), sensations vertigineuses (4% vs 8%).

Le nombre de patients ayant été traités par zonisamide dans le cadre d'études cliniques réalisées dans l'épilepsie est estimé à plus de 1200 patients. Plus de 400 ont reçu le médicament pendant au moins un an. Le produit est commercialisé au Japon depuis 1989 et aux Etats-Unis depuis 2000. L'exposition au zonisamide a été estimée à plus de 60 millions de patients traités entre avril 2005 et mars 2012 (données EISAI).

Le profil de tolérance du zonisamide est connu. Troubles neuropsychiques et troubles digestifs sont des effets indésirables fréquents. Des éruptions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, peuvent survenir lors du traitement. Des troubles visuels de type diplopie ont été observés. Des effets indésirables graves d'origine immunitaire associés au radical sulfamide (éruptions cutanées, réactions allergiques, troubles hématologiques graves) ont été rapportés. Certains patients, en particulier ceux prédisposés à la lithiase rénale, peuvent avoir un risque accru de formation de calculs rénaux. Des cas de diminution de la sudation et d'élévation de la température corporelle/hyperthermies ont été décrits. Le zonisamide peut provoquer une perte de poids.

Une acidose métabolique hyperchlorémique peut survenir lors du traitement par Zonegran. Cette acidose métabolique est causée par la perte rénale de bicarbonate due à l'effet inhibiteur du zonisamide sur l'anhydrase carbonique. Zonegran doit être administré avec prudence chez les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, par exemple le topiramate ou l'acétazolamide,

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du zonisamide, en monothérapie dans le traitement des crises partielles a été comparée à celle de la carbamazépine LP au cours d'une étude de non-infériorité randomisée, en double aveugle chez 583 patients ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Le pourcentage de patients libres de crises à 6 mois de traitement a été de 79% dans le groupe zonisamide, et de 84% dans le groupe carbamazépine (différence absolue -4,5%, IC 95% [-12,2 ; 3,1]). La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant légèrement en dehors du seuil de non-infériorité choisie, ces résultats ont été discutés par le CHMP. A 12 mois, les pourcentages ont été respectivement de 68% et de 75% (différence absolue : -7,9%, IC 95% [-17,2 ; 1,5]).

Des éléments tels que le pourcentage élevé de répondeurs (80% ZNS, 84% CBZ), une différence absolue inférieure à 5% entre les deux traitements et le pourcentage élevé de patients restés sous traitement à 12 mois (97% ZNS, 98% CBZ) ont été pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque du produit dans l'indication.

Les différents effets indésirables rapportés dans l'étude correspondent aux profils de tolérance déjà connus des deux produits.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

---

Le choix du traitement antiépileptique dépend notamment des caractéristiques du syndrome épileptique, de l'histoire médicale du patient et de sa vulnérabilité aux profils d'effets indésirables des différents antiépileptiques.

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement.

La carbamazépine, le lévétiracétam, la phénytoïne constituent les traitements ayant un niveau de preuve de grade A dans le traitement des crises d'épilepsie partielle chez l'adulte. De même niveau de preuve, le zonisamide est une alternative thérapeutique à ces produits de par son profil de tolérance et d'interaction différent.

Les autres alternatives thérapeutiques dans l'indication sont l'acide valproïque, l'oxcarbazépine, la gabapentine, la lamotrigine, le topiramate et le phénobarbital.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les crises d'épilepsie sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes.  
L'épilepsie peut à moyen et à long termes entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▶ ZONEGRAN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ZONEGRAN est un médicament de première intention.
  - ▶ Intérêt de santé publique :  
L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie.  
Elle représente dans son ensemble, un poids sur la santé publique modéré.  
Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et responsable d'un handicap important.  
Au vu des données disponibles, il n'est pas possible de savoir si ZONEGRAN permettra d'obtenir un impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie de la population traitée par rapport aux thérapeutiques existantes.  
Ainsi, il n'est pas possible de savoir si ZONEGRAN, dans cette indication, répondra au besoin de santé publique identifié.  
En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte-tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de ZONEGRAN dans son indication en monothérapie, sur la santé publique.

---

<sup>1</sup> National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, January 2012.

<sup>2</sup> Glauser T 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.

Au vu des résultats de non-infériorité versus carbamazépine, la Commission considère que le service médical rendu par ZONEGRAN est important en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZONEGRAN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication aux posologies de l'AMM.

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

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que ZONEGRAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

## **010.3** Population cible

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1000<sup>3</sup>, soit 330 000 à 460 000 patients épileptiques. Les crises d'épilepsie partielle représentent environ 60% des crises d'épilepsie<sup>4</sup>, soit entre 200 000 et 280 000 patients.

Si l'on considère que l'efficacité de la monothérapie est assurée dans environ 70 à 80% des cas, la population cible de ZONEGRAN en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire peut être estimée entre 140 000 à 220 000 patients.

# **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► **Conditionnements**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

<sup>3</sup> Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Rev Neurol 2004;160:22-30

<sup>4</sup> Hauser WA et al. Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996;73:576-86.