



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 mai 2010

LAMICTAL 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer
B/30 (CIP : 354 581-7)

LAMICTAL 5 mg, comprimé dispersible ou à croquer
B/30 (CIP : 344 835-6)

LAMICTAL 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer
B/30 (CIP : 338 984-3)

LAMICTAL 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer
B/30 (CIP : 341 471-3)

LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer
B/30 (CIP : 338 986-6)

LAMICTAL 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer
B/30 (CIP : 341 473-6)

LAMICSTART 25 mg, comprimé
B/21 (CIP : 366 191-4)

LAMICSTART 50 mg, comprimé
B/42 (CIP : 366 192-0)

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Lamotrigine

Code ATC : N03AX09

Liste I

Date des AMM (procédure reconnaissance mutuelle) :

LAMICTAL 2 mg : 26/06/2000

LAMICTAL 5 mg : 25/11/1997

LAMICTAL 25 mg et 100 mg : 02/05/1995

LAMICTAL 50 mg et 200 mg : 31/07/1996

LAMICSTART 25 mg et 50 mg : 09/03/1998

Rectificatif : 06/01/2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication chez les 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.

Lamictal n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lamotrigine

1.2. Indications

LAMICTAL 2mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg et LAMICSTART 25 mg et 50 mg :

« 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 tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement en monothérapie des absences typiques. (extension d'indication faisant l'objet d'un avis séparé)

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. Lamictal n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. »**

LAMICSTART 25 mg et 50 mg :

« Ces conditionnements de comprimés dosés à 25 mg et 50 mg dénommés LAMICSTART sont réservés :

- au premier mois de traitement par la lamotrigine ;
- chez l'adulte et l'enfant à partir de 13 ans dans l'épilepsie et chez l'adulte à partir de 18 ans dans les troubles bipolaires ;
- pour LAMICSTART 25 mg : en cas d'utilisation en association avec du valproate de sodium et/ou d'autres médicaments dont les interactions pharmacocinétiques avec la lamotrigine ne sont pas connues ;
- pour LAMICSTART 50 mg, en cas d'utilisation en association sans le valproate de sodium et avec inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine.

Ces trois conditions doivent être réunies pour utiliser ce conditionnement. »

1.3. Posologie (cf annexe)

« Troubles bipolaires

Le schéma d'escalade de dose et la posologie d'entretien recommandés chez les adultes de 18 ans et plus sont fournis dans les tableaux ci-dessous.

Le schéma de transition implique une augmentation posologique de la lamotrigine jusqu'à une posologie d'entretien à stabilisation sur six semaines (Tableau1) après lesquelles les autres médicaments psychotropes et/ou antiépileptiques peuvent être arrêtés, si cela est indiqué cliniquement (Tableau 2).

Les ajustements posologiques suite à l'ajout d'autres médicaments psychotropes et/ou antiépileptiques sont également fournis ci dessous (Tableau 3).

En raison du risque de rash, la dose initiale et les augmentations de doses suivantes ne doivent pas être dépassées (voir RCP). »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006) :

N	: Système nerveux
N03	: Antiépileptiques
N03A	: Antiépileptiques
N03AX	: Autres antiépileptiques
N03AX09	: Lamotrigine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans la prévention des récurrences des troubles bipolaires dont les indications ne sont pas superposables à celle de LAMICTAL :

▪ Thymorégulateur :

TÉRALITHE (carbonate de lithium), comprimé, suspension buvable

TÉRALITHE LP (carbonate de lithium), comprimé

Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents
Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque

▪ Anti-épileptiques :

DEPAKOTE (divalproate de sodium) 250 et 500 mg, comprimé gastro-résistant

Chez l'adulte :

Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode

DEPAMIDE (valpromide) 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant

Chez l'adulte :

Traitement du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine.
L'efficacité de Dépamide n'a pas été démontrée dans le traitement des accès aigus survenant au cours des troubles bipolaires (épisodes maniaque ou dépressif)

TEGRETOL (carbamazépine) 200 mg, comprimé ; 200 mg et 400 mg, comprimé LP ; 20 mg/ml, suspension buvable

Psychiatrie :

Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium
Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque

▪ Antipsychotiques atypiques :

ABILIFY (aripiprazole), comprimé et comprimé orodispersible

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole

ZYPREXA (olanzapine), comprimé enrobé

ZYPREXA VELOTAB (olanzapine), comprimé orodispersible.

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères
Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier présenté repose sur 2 études randomisées en double aveugle comportant 3 groupes : lamotrigine, lithium et placebo (SCAB2003 et SCAB2006).

3.1. Efficacité

L'objectif des études SCAB2003 et SCAB2006 a été d'évaluer en double-aveugle l'efficacité et la tolérance de la lamotrigine versus placebo pendant 76 semaines dans la prévention des rechutes et des récives d'épisodes thymiques chez des adultes ayant un trouble bipolaire de type I¹ et ayant répondu à un traitement de 8 à 16 semaines par lamotrigine en ouvert.

Les patients inclus dans l'étude SCAB2003 avait un trouble bipolaire de type I avec un épisode dépressif récent ou en cours et ceux de l'étude SCAB2006 un épisode maniaque ou hypomaniaque récent ou en cours.

La méthodologie des 2 études a été similaire (cf tableau 1).

Tableau 1 : description des études SCAB2003 et SCAB2006

Etude	Méthodologie	Patients inclus	N	Traitements	Durée
SCAB2003	Phase ouverte	Patients avec un épisode dépressif récent (score HAMD-17 total ≥ 18)	996	lamotrigine seule ou en association à un psychotrope	8-16 semaines
	Phase en double-aveugle	score CGI-S ² ≤ 3 pendant au minimum 4 semaines précédant la randomisation	463	- lamotrigine (dose fixe) : 50, 200, 400 mg/j - lithium {0,8-1,1 mEq/L} - placebo	76 semaines
SCAB2006	Phase ouverte	Patients avec un épisode maniaque (score MRS-11 ≥ 14) ou hypomaniaque récent	349	lamotrigine seule ou en association à un psychotrope	8-16 semaines
	Phase en double-aveugle	score CGI-S ≤ 3 pendant au minimum 4 semaines précédant la randomisation	175	- lamotrigine (dose flexible) : 100-400 mg/jour, - lithium {0,8-1,1 mEq/L} - placebo	76 semaines

Lors de la phase ouverte de 8-16 semaines, les patients ont été traités par lamotrigine à dose croissante sur une période de 6 semaines (25 mg jusqu'à 200 mg/jour) en monothérapie ou en association à un traitement psychotrope.

Les patients randomisés dans la phase en double-aveugle, pour recevoir en monothérapie de la lamotrigine, du lithium ou un placebo, devaient avoir arrêté le traitement psychotrope associé au minimum une semaine avant la randomisation, être améliorés ou stabilisés (score CGI-S ≤ 3).

Dans la mesure où l'arrêt des psychotropes était obligatoire pour la randomisation dans la phase en double-aveugle, des données d'efficacité de la lamotrigine en association ne sont pas disponibles.

Les traitements randomisés ayant été débuté précocement après la fin de la phase ouverte, il paraît difficile de distinguer les récives (nouvel épisode) des rechutes (aggravation des symptômes de l'épisode en cours) au cours de la phase en double-aveugle.

¹ Selon les critères du DSM IV : le trouble bipolaire 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. Le trouble bipolaire II est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés d'au moins un épisode hypomaniaque. L'existence d'un épisode maniaque ou mixte exclut le diagnostic de trouble bipolaire de type II.

² échelle CGI-s : Clinical Global Impression-severity - score 1 (normal) à 7 (très malade).

Critère principal : délai d'intervention pour un épisode thymique pendant la phase en double-aveugle, défini par la durée entre la randomisation et l'intervention définie par un traitement pharmacologique complémentaire ou une sismothérapie jugée nécessaires par l'investigateur pour traiter une rechute ou une récurrence d'un épisode maniaque, hypomaniaque, dépressif ou mixte.

Parmi les critères secondaires :

- délai d'intervention pour un épisode dépressif, défini comme le temps d'intervention pour un épisode dépressif,
- délai d'intervention pour un épisode maniaque, défini comme le temps d'intervention pour un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte.

Résultats :

Plus de 90% des patients avaient un épisode dépressif ou maniaque d'intensité modérée ou sévère selon le DSM-IV dans les 2 études. Dans l'année précédant l'inclusion dans la phase ouverte, les patients ont eu en moyenne environ 3 épisodes thymiques dont 1,7 épisode dépressif dans l'étude SCAB2003 et 1,4 épisode maniaque et 0,3 épisode hypomaniaque dans l'étude SCAB2006.

- o Critère principal (cf tableau 2) :

Dans les 2 études, l'analyse des courbes de survie à 76 semaines a montré que le délai avant intervention pour rechute ou récurrence d'un épisode thymique a été plus élevé dans les groupes lamotrigine (100 - 400 mg) et lithium que dans le groupe placebo.

Tableau 2 : résultats du critère principal : délais d'intervention pour épisodes thymiques (études SCAB2003, SCAB2006 et études poolées)

Etude	Traitements	N	Nombre de sujets avec intervention (%)	Durée médiane avant intervention (jours) IC _{95%}	p du test du log rank vs placebo
SCAB 2003	lamotrigine 200-400 ³	165	123 (75%)	110 (63, 150)	0,004
	lithium	120	83 (69%)	105 (85, 158)	0,006
	placebo	119	98 (82%)	58 (33, 85)	
SCAB 2006	lamotrigine 100-400	59	37 (64%)	86 (66, 315)	0,023
	lithium	46	25 (57%)	202 (98, 366)	0,006
	placebo	70	55 (80%)	82 (37, 111)	
Analyse poolée (SCAB2003 et 2006)	lamotrigine	223	160 (72%)	97 (70, 146)	<0,001
	lithium	164	108 (66%)	123 (94, 166)	<0,001
	placebo	188	153 (81%)	58 (44, 85)	

- o Critères secondaires (cf tableau 3) :

Dans les 2 études, l'analyse des courbes de survie à 76 semaines a montré que le délai avant intervention pour rechute ou récurrence :

- dépressive a été plus élevé dans le groupe lamotrigine que dans le groupe placebo et n'a pas différé entre les groupes lithium et placebo ;
- maniaque a été plus élevé dans le groupe lithium que dans le groupe placebo et n'a pas différé entre les groupes lamotrigine et placebo.

³ Les sous-groupes lamotrine 200 mg et 400 mg regroupés (le sous-groupe lamotrigine 50 mg/j a été exclu de cette analyse).

Tableau 3 : résultats des critères secondaires : délais d'intervention pour épisodes dépressifs et maniaques (études SCAB2003, SCAB2006 et études poolées)

Etude	Traitements	N	Episode dépressif			Episode maniaque		
			Nombre de sujets avec intervention (%)	p vs placebo	Durée médiane avant intervention (jours) IC _{95%}	Nombre de sujets avec intervention (%)	p vs placebo	Durée médiane avant intervention (jours) IC _{95%}
SCAB 2003	lamotrigine 200-400 ⁴	165	57 (35%)	0,047	ND	26 (16%)	NS	ND
	lithium	120	46 (38%)	NS	197 (119, ND)	10 (8%)	0,026	ND
	placebo	119	47 (39%)		162 (93, ND)	19 (16%)		ND
SCAB 2006	lamotrigine 100-400	59	8 (14%)	0,015	ND	20 (34%)	NS	ND
	lithium	46	10 (23%)	NS	ND	8 (18%)	0,006	ND
	placebo	70	21 (30%)		269 (183, ND)	28 (41%)		203 (108, ND)
Analyse poolée (SCAB 2003 et 2006)	lamotrigine	223	65 (29%)	0,004	ND	46 (21%)	NS	ND
	lithium	164	56 (34%)	NS	ND	18 (11%)	<0,001	ND
	placebo	188	68 (36%)		270 (138, ND)	47 (25%)		ND

Par ailleurs, le pourcentage de survenue d'un épisode dépressif a été de 14% dans le groupe lamotrigine, 23% dans le groupe lithium et 30% dans le groupe placebo dans l'étude SCAB2006 et du même ordre de grandeur dans l'étude SCAB2003 (entre 35% et 39%). Des données de qualité de vie ne sont pas disponibles.

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance décrites ci-après sont issues de l'ensemble des études réalisées dans les troubles bipolaires (16 études dont les études SCAB2003 et SCAB2006).

Tableau 4 : nombre de patients ayant eu un événement indésirable (%)

Dans les troubles bipolaires	Ensemble des études	Etudes comparatives			Etudes SCAB2003 et SCAB 2006		
	lamotrigine N=3 894	lamotrigine N=1 192	lithium N=280	placebo N=1 034	lamotrigine N=227	lithium N=166	placebo N=190
Événement indésirable	2 873 (74)	907 (76)	194 (69)	767 (74)	166 (73)	130 (78)	137 (72)
Événement indésirable grave	290 (7)	73 (6)	22 (8)	65 (6)	25 (11)	17 (10)	26 (14)
Événement indésirable entraînant l'arrêt du traitement	594 (15)	134 (11)	53 (19)	94 (9)	29 (13)	40 (24)	30 (16)

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec la lamotrigine dans l'ensemble des études réalisées dans l'indication des troubles bipolaires ont été : céphalées (22%), éruption cutanée (12%), nausée (12%), sensations vertigineuses (9%).

Dans les études SCAB2003 et SCAB2006, les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été : manie incluant hypomanie et épisode mixte (lamotrigine : 5%, lithium : 4% et placebo : 6%) et dépression (lamotrigine : 3%, lithium : 2% et placebo : 3%).

Risque d'éruption cutanée

Dans les études réalisées dans l'indication des troubles bipolaires, les éruptions cutanées sont survenues chez :

- 12% des patients traités par la lamotrigine dans les études contrôlées et non-contrôlées (n=3 894),

⁴ Le sous-groupe lamotrigine 50 mg/j a été exclu et les sous-groupes lamotrigine 200 et 400 mg regroupés.

- 8% des patients du groupe lamotrigine, chez 5% du groupe lithium et chez 6% du groupe placebo dans les études contrôlées (n=2 506).

L'incidence des éruptions cutanées graves (incluant le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell) avec la lamotrigine est d'environ 1 pour 1000.

Elles surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement.

Afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité, le schéma posologique de la lamotrigine doit être approprié et la posologie augmentée de façon progressive.

Risque suicidaire

Des idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées ayant évalué des antiépileptiques versus placebo a montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes n'en sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine.

L'incidence des idées et comportements suicidaires a été analysée chez 6 467 patients inclus dans des études réalisées avec la lamotrigine versus placebo dans plusieurs indications.

Dans les études réalisées dans l'indication des troubles bipolaires, le pourcentage de ces événements a été de 2,4% (29/1 212) pour la lamotrigine et de 1,8% (19/1 054) pour le placebo (différence non significative).

Dans les études réalisées des différentes indications psychiatriques, ces événements ont été plus fréquents durant les premiers mois de traitement chez les patients du groupe lamotrigine. Les événements comportementaux ont été plus fréquents chez les hommes.

Dans l'étude SCAB 2003, ont été rapportés :

- 9 tentatives de suicide : 8 avec la lamotrigine (phases en ouvert) et 1 avec le placebo ;

- 12 cas d'idées et de comportements suicidaires : 10 avec la lamotrigine (9 pendant la phase en ouvert et 1 pendant la phase en double-aveugle), 1 avec le placebo et 1 durant le suivi.

Dans l'étude SCAB 2006, 2 tentatives de suicide avec la lamotrigine (1 durant la phase en double-aveugle et 1 durant le suivi en ouvert) et 3 cas d'idées et de comportements suicidaires (phase en ouvert) ont été rapportés.

Décès/Suicide

Dans l'étude SCAB 2003, 6 décès dont 4 par suicide ont été constatés (1 suicide dans le groupe lamotrigine durant la phase en double-aveugle, 2 durant la phase ouverte avec lamotrigine et 1 après arrêt de l'étude en raison d'une hospitalisation pour épisode maniaque aigu). Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude SCAB2006.

3.3. Conclusion

Dans deux études en double-aveugle, la monothérapie par lamotrigine aux posologies comprises entre 100 et 400 mg a été comparée au placebo pendant une période de 76 semaines chez des adultes ayant un trouble bipolaire de type I en rémission d'un épisode maniaque ou dépressif et ayant répondu en ouvert à un traitement par lamotrigine en monothérapie ou en association à un traitement psychotrope.

Le délai avant intervention pour rechute ou récurrence d'un épisode thymique (critère principal) a été plus élevé dans le groupe lamotrigine que dans le groupe placebo. Le délai avant intervention pour rechute ou récurrence dépressive (critère secondaire) a été plus élevé dans le groupe lamotrigine. Le délai avant intervention pour rechute ou récurrence maniaque (critère secondaire) n'a pas différé entre les 2 groupes.

Par ailleurs, il n'a pas été démontré de manière formelle de réduction du pourcentage de survenue d'épisode dépressif avec la lamotrigine par rapport au placebo.

L'efficacité dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs n'a pas été démontrée par la lamotrigine.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec la lamotrigine dans l'ensemble des études réalisées dans l'indication des troubles bipolaires ont été : céphalées (22%), éruption cutanée (12%), nausée (12%), sensations vertigineuses (9%).

Des éruptions cutanées graves ont été observées et des précautions d'emploi sont à respecter.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés. Les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

Ces spécialités sont des traitements 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 ces spécialités est moyen en raison d'une efficacité modeste et de la tolérance cutanée.

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique que représentent les troubles bipolaires de type I peut être qualifié au moins d'important compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité.

Il existe un besoin de santé publique, notamment dans la prévention des récurrences survenant au cours des troubles bipolaires.

Au vu des données disponibles (efficacité versus placebo en monothérapie, données comparatives insuffisantes) il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour cette spécialité dans la prévention des épisodes dépressifs de l'adulte avec trouble bipolaire de type I. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur le système de soins.

La spécialité LAMICTAL n'apporte pas de réponse au besoin identifié.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LAMICTAL dans cette indication.

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

Il existe des alternatives qui sont peu nombreuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'efficacité de LAMICTAL et de LAMICSTART n'a été démontrée que sur le délai de survenue des rechutes ou récurrences d'un épisode dépressif dans le trouble bipolaire de type I. En conséquence, ces spécialités utilisées en seconde intention n'apportent pas

d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des épisodes dépressifs chez les adultes ayant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. La Commission considère que ces spécialités constituent un moyen thérapeutique supplémentaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁵

La prise en charge globale du trouble bipolaire comporte un traitement curatif et préventif associé à une prise en charge psychothérapeutique et psychosociale.

En plus du traitement médicamenteux, il est indispensable d'apporter au patient et à son entourage un soutien pédagogique et psychologique. Le respect de certaines règles hygiéno-diététiques participe à une évolution favorable : il s'agit d'avoir un temps de sommeil régulier, d'éviter des périodes de surmenage, de contrôler la prise d'alcool et de psychostimulants. La gestion des événements de vie stressants s'appuiera sur le renforcement momentané du soutien psychologique. Certains patients pourront bénéficier de la mise en œuvre de psychothérapies plus structurées.

Le traitement des épisodes maniaques aigus repose essentiellement sur deux classes de psychotropes : les thymorégulateurs (lithium, carbamazépine et divalproate de sodium⁶) et les antipsychotiques. Le traitement curatif des épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire doit privilégier les thymorégulateurs associés ou non aux antidépresseurs (hors AMM).

Le trouble bipolaire étant caractérisé par la récurrence des troubles, le risque de récurrence justifie la mise en œuvre d'un traitement médicamenteux à visée prophylactique dans le but de prévenir les comportements suicidaires, la récurrence des états dépressifs et maniaques, mais également d'améliorer les symptômes résiduels, l'adhésion au traitement et la qualité de vie. A l'heure actuelle, il est admis que ce traitement peut être débuté dès la survenue du premier épisode maniaque. Chez les patients stabilisés, il n'est pas possible de prédire si le prochain épisode sera de type dépressif ou maniaque.

Le traitement préventif repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur) : le lithium qui est également indiqué dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Certains antiépileptiques (divalproate de sodium, valpromide) constituent des alternatives, notamment en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante dans le respect de leurs indications : lamotrigine, olanzapine, aripiprazole, carbamazépine.

L'efficacité préventive de ces traitements sur le risque suicidaire reste à déterminer.

L'olanzapine et l'aripiprazole sont indiqués à la fois dans le traitement curatif et dans la prévention de récurrences (pour l'olanzapine) et des récurrences d'épisodes maniaques (pour l'aripiprazole) chez des patients bipolaires de type I ayant déjà répondu à ces traitements lors d'épisodes maniaques. Ils n'ont pas démontré d'efficacité dans la prévention des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) qui appartiennent à la pathologie. Leur prescription prolongée à titre préventif devra tenir compte du fait que le rapport efficacité/effets indésirables de ces médicaments n'est pas évalué à long terme dans cette indication.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

La lamotrigine constitue une alternative de seconde intention pour la prévention des épisodes dépressifs dans la prise en charge des patients ayant un trouble bipolaire de type I avec une prédominance d'épisodes dépressifs.

⁵ Guide médecin – ALD 23 « Troubles bipolaires » HAS, mai 2009

⁶ indiqués en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium

4.4. Population cible

La population cible de LAMICTAL et de LAMICSTART dans cette extension d'indication est représentée par les adultes ayant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

La prévalence du trouble bipolaire de type I se situe entre 0,4 et 1,6% dans la population générale⁷ soit environ 200 000 à 700 000 patients.

Selon les experts, le lithium n'est pas efficace à long terme chez 50% des patients.

La proportion de patients ayant une prédominance d'épisodes dépressifs étant difficilement chiffrable, la population cible de ces spécialités utilisées en seconde intention dans le cadre de la prévention des épisodes dépressifs survenant au cours du trouble bipolaire de type I reste à déterminer.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

⁷ Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV-TR).

ANNEXE : Recommandations posologiques dans le trouble bipolaire (cf RCP)

Tableau 1 : Adultes de 18 ans et plus - augmentation posologique recommandée jusqu'à la posologie quotidienne totale d'entretien de stabilisation dans le traitement des troubles bipolaires

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Posologie cible de stabilisation (Semaine 6)*
Monothérapie avec la lamotrigine OU en association SANS valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (voir RCP) :				
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine.	25 mg/jour (une prise par jour).	50 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	100 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	200 mg/jour - posologie cible habituelle pour une réponse optimale (en 1 ou 2 prises par jour) Des posologies dans un intervalle allant de 100 à 400 mg/jour ont été utilisées dans les essais cliniques
Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir RCP) :				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant.	12,5 mg/jour (donné par prise de 25 mg 1 jour sur 2).	25 mg/jour (une prise par jour).	50 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	100 mg/jour - posologie cible habituelle pour une réponse optimale (une fois par jour ou en 2 prises). Une posologie maximale de 200 mg/jour peut être utilisée selon la réponse clinique.
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (voir RCP) :				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (une prise par jour).	100 mg/jour (en 2 prises par jour).	200 mg/jour (en 2 prises par jour).	300 mg/jour à la semaine 6, si nécessaire en augmentant jusqu'à la posologie cible habituelle de 400 mg/jour à la semaine 7, pour atteindre une réponse optimale. (en 2 prises par jour).
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir RCP), la posologie recommandée de Lamictal en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

* La posologie cible de stabilisation variera selon la réponse clinique.

Tableau 2 : Adultes de 18 ans et plus - posologie totale quotidienne d'entretien de stabilisation suite à l'arrêt de médicaments associés dans le traitement des troubles bipolaires

Une fois que la posologie quotidienne d'entretien de stabilisation est atteinte, les autres médicaments peuvent être arrêtés comme indiqué ci dessous.

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'arrêt).	Semaine 1 (démarrage avec arrêt).	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes *
Arrêt du valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir RCP), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Lorsque le valproate est arrêté, doubler la posologie de stabilisation, sans dépasser une augmentation de 100 mg/ semaine	100 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette posologie (200 mg/jour) (en 2 prises par jour)	
	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour	Maintenir cette posologie (400 mg/jour)
Arrêt des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (voir RCP), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Cette posologie doit être utilisée à l'arrêt des médicaments suivants: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	400 mg/jour	400 mg/jour	300 mg/jour	200 mg/jour
	300 mg/jour	300 mg/jour	225 mg/jour	150 mg/jour
	200 mg/jour	200 mg/jour	150 mg/jour	100 mg/jour
Arrêt des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (voir RCP) :				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont arrêtés.	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'escalade de dose (200 mg/ jour ; en 2 prises) (intervalle posologique 100 à 400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de Lamictal en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

* Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 400 mg/jour si besoin.

Tableau 3 : Adultes de 18 ans et plus - ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout de médicaments associés dans le traitement des troubles bipolaires

Il n'y a aucune expérience clinique dans l'ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout d'autres médicaments dans le traitement des troubles bipolaires.

Cependant, sur la base des études d'interactions avec d'autres médicaments, les recommandations suivantes peuvent être faites :

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'ajout)	Semaine 1 (démarrage avec l'ajout)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes
Ajout du valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir rubrique 4.5), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	200 mg/jour	100 mg/jour	Maintenir cette posologie (100 mg/jour)	
	300 mg/jour	150 mg/jour	Maintenir cette posologie (150 mg/jour)	
	400 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette posologie (200 mg/jour)	
Ajout d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine chez les patients NE prenant PAS de valproate (voir RCP), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	200 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour
	150 mg/jour	150 mg/jour	225 mg/jour	300 mg/jour
	100 mg/jour	100 mg/jour	150 mg/jour	200 mg/jour
Ajout des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (voir RCP) :				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont ajoutés.	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'escalade de dose (200 mg/jour; intervalle posologique 100 à 400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

Arrêt du traitement par Lamictal chez les patients atteints de troubles bipolaires

Dans les essais cliniques, il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence, de la sévérité ou du type d'effets indésirables suite à un arrêt brutal de la lamotrigine par comparaison avec le placebo. Par conséquent, les patients peuvent arrêter de prendre Lamictal sans étape préalable de réduction de la posologie.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

L'utilisation de Lamictal n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données concernant la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 4.4). »