



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 « Traitement en monothérapie des absences typiques chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans »

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Lamotrigine

### 1.2. Indications

#### Ancien libellé :

LAMICTAL 2mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg (AMM du 20/06/2007) :

« Adulte et 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.

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. »

LAMICSTART 25 mg et 50 mg (AMM du 10/05/2007) :

« 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 de plus de 12 ans,
- pour LAMICSTART 25 mg : en cas d'utilisation en association avec du valproate de sodium et/ou des antiépileptiques autres que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et primidone ;
- pour LAMICSTART 50 mg, en cas d'utilisation en association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone.

Ces trois conditions doivent être réunies pour utiliser ce conditionnement.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

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. »

**Nouveau libellé (AMM du 06/01/2009) :**

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 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.**

Troubles bipolaires (cette extension d'indication fera l'objet d'un avis séparé)

#### 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 et RCP)

#### « **Epilepsie**

L'augmentation posologique recommandée et les posologies d'entretien pour les adultes et les adolescents à partir de 13 ans (Tableau 1) et pour les enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans (Tableau 2) sont données ci-dessous. En raison du risque d'éruption cutanée, la posologie initiale et les augmentations posologiques suivantes ne doivent pas être dépassées (voir RCP).

Lorsque des antiépileptiques concomitants sont arrêtés ou d'autres antiépileptiques /médicaments sont ajoutés au protocole thérapeutique contenant de la lamotrigine, il faut prendre en considération l'effet que cela peut avoir sur la pharmacocinétique de la lamotrigine (voir RCP).

Afin de s'assurer que la dose thérapeutique est maintenue, le poids de l'enfant doit être contrôlé et la dose doit être revue en cas de modification du poids. Il est probable que les patients âgés de deux à six ans nécessitent une posologie d'entretien se situant vers la limite supérieure de l'intervalle recommandé.

Si le contrôle de l'épilepsie est atteint avec un traitement en association, les AEs associés peuvent être arrêtés et les patients maintenus sous monothérapie par Lamictal.

#### Enfants de moins de 2 ans

Les données concernant la tolérance et l'efficacité de la lamotrigine en association à un autre traitement dans les crises partielles des enfants âgés de 1 mois à 2 ans sont limitées (voir RCP). Il n'y a aucune donnée chez les enfants de moins d'un mois. Par conséquent, l'utilisation de Lamictal n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans. Néanmoins si cliniquement en fonction du besoin, la décision de traiter a été prise, voir les rubriques 4.4, 5.1 et 5.2. »

## 2. MÉDICAMENTS 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

Il s'agit des médicaments indiqués chez l'enfant en monothérapie et/ou en association à un autre traitement anti-épileptique dans le traitement de l'épilepsie généralisée incluant les absences :

ethosuximide

ZARONTIN 250 mg/ 5 ml sirop (enfant à partir de 3 ans)

clobazam

URBANYL 10 mg et 20 mg, comprimé sécable

clonazepam

RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable (enfant à partir de 6 ans)

RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable

valproate de sodium

DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés et ses génériques

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable et ses génériques ; 57,64 mg/ml, sirop

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimés sécables à libération prolongée et ses génériques (enfant à partir de 6 ans)

MICROPAKINE LP 100, 250, 500, 750, 1000 mg, granules à libération prolongée en sachet-dose

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

A la suite de l'examen des données issues des études pivot en raison de divergences des indications dans les RCP de la lamotrigine au sein de l'Union européenne, l'EMA a harmonisé les RCP, ce qui a conduit notamment à une extension d'indication dans le traitement en monothérapie des absences typiques chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 12 ans.

##### 3.1.1 Données présentées par le laboratoire

Le dossier présenté à l'appui de cette extension d'indication repose sur 2 études (cf tableau 1).

Tableau 1 : description des études présentées par le laboratoire dans les absences typiques en monothérapie chez l'enfant

Etude	Méthodologie	N	Traitement	Durée
US44	Phase ouverte	45	lamotrigine	4-18 semaines
	Phase en double-aveugle	28	- placebo (après arrêt progressif de la lamotrigine) - lamotrigine à la même dose efficace que celle déterminée au cours de la phase en ouvert	4 semaines
LAM100118	Etude ouverte	54	Phase d'augmentation des doses de lamotrigine	jusqu'à 20 semaines
		30	Phase de maintenance : lamotrigine	12 semaines

##### Etude US44

Cette étude randomisée en double-aveugle versus placebo a été réalisée chez des enfants et adolescents de 2 à 16 ans non précédemment traités ayant des absences typiques nouvellement diagnostiquées. Le diagnostic d'absence typique a été confirmé par électroencéphalogramme (EEG) sur au moins une des 2 épreuves d'hyperpnée d'une durée de 3 minutes.

##### Traitements :

Durant la phase ouverte de 4 à 18 semaines, les patients ont été traités par des doses croissantes de lamotrigine : 0,5 mg/kg/j pendant les 2 premières semaines, 1 mg/kg/j pendant les 2 semaines suivantes et 1 mg/kg/j par semaine jusqu'à la dose permettant l'absence de crise. La posologie pouvait être augmentée jusqu'à 15 mg/kg/jour.

Les patients répondeurs, définis par les patients sans crise, confirmé par 2 tests négatifs d'hyperventilation sous EEG, ont été randomisés pour recevoir de la lamotrigine, en monothérapie à la posologie optimale déterminée pendant la phase ouverte, ou un placebo après arrêt progressif de la lamotrigine sur 2 des 4 semaines de la phase en double-aveugle.

Critère principal : % de répondeurs restant sans crise au cours de la phase en double-aveugle de 4 semaines (confirmé par l'EEG au cours de 2 épreuves d'hyperpnée de 3 minutes).

##### Résultats :

L'âge moyen des patients était de 8,8 ans dans le groupe lamotrigine et de 6,9 ans dans le groupe placebo dans la phase en double-aveugle.

Parmi les 45 patients inclus dans la phase ouverte, 28 (62%) ont répondu au traitement par lamotrigine et ont été randomisés pour recevoir la lamotrigine ou le placebo. Au cours de la phase de traitement en double-aveugle de 4 semaines chez les enfants ayant répondu à la lamotrigine en ouvert, 9 des 14 patients du groupe lamotrigine sont restés sans crise versus 3 des 14 du groupe placebo (p=0,02) dans l'analyse en ITT.

Les résultats en PP ont été similaires (7/12 vs 3/13 ; p=0,05).

La dose médiane de lamotrigine chez les patients restant sans crise a été de 5 mg/kg/j (2-15 mg/kg/j) et celle chez ceux qui ne le sont pas restés de 6 mg/kg/j (2-10 mg/kg/j).

### **Etude LAM100118**

Etude ouverte ayant évalué la lamotrigine en monothérapie chez des enfants et adolescents de moins de 13 ans non précédemment traités ayant des absences typiques nouvellement diagnostiquées. Le diagnostic d'absence typique a été confirmé par EEG sur au moins une des 2 épreuves d'hyperpnée d'une durée de 5 minutes.

#### Traitements :

Sur une période de 20 semaines, les patients ont été traités en monothérapie par des doses croissantes de lamotrigine : 0,3 mg/kg/j pendant les 2 premières semaines, 0,6 mg/kg/j pendant les 2 semaines suivantes et 0,6 mg/kg/j par semaine jusqu'à la dose permettant l'absence de crise. La posologie pouvait être augmentée jusqu'à 10,2 mg/kg/jour.

Les patients répondeurs, définis par les patients sans crise, confirmé par EEG d'une heure sous épreuve d'hyperpnée poursuivaient l'étude dans la phase de maintenance de 12 semaines.

Critère principal : proportion de patients sans absence typique durant 2 semaines consécutives de la phase d'augmentation des doses (confirmation clinique et par EEG d'une heure sous épreuve d'hyperpnée).

#### Résultats :

La moyenne d'âge des 54 patients inclus était de 7,3 ans. Dans les 4 semaines précédant l'étude, ces patients ont eu en moyenne 25,5 jours de crises d'absences.

A la 20<sup>ème</sup> semaine de traitement par lamotrigine, 30 des 54 patients (56%) n'ont pas eu de crise durant 2 semaines consécutives (cf tableau 2).

Entre la 20<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine de traitement par lamotrigine, environ 85% des 30 patients ayant répondu à la 20<sup>ème</sup> semaine sont restés sans crise. La dose médiane de lamotrigine durant cette phase de maintenance a été de 6 mg/kg/jour (3-11,8 mg/kg/jour).

Tableau 2 : Pourcentage de patients sans absence typique (étude LAM100118)

<u>étude LAM100118</u>	<b>Lamotrigine en monothérapie n=54</b>	
	patients sans crise <sup>1</sup>	
	nombre	pourcentage
Semaine 2	1	2%
Semaine 4	1	2%
Semaine 5	2	4%
Semaine 6	2	4%
Semaine 7	4	7%
Semaine 8	7	13%
Semaine 9	9	17%
Semaine 10	14	26%
Semaine 11	16	30%
Semaine 12	18	33%
Semaine 13	19	35%
Semaine 14	20	37%
Semaine 15	22	41%
Semaine 16	23	43%
Semaine 17	25	46%
Semaine 18	27	50%
Semaine 19	29	54%

<sup>1</sup> Un patient sans crise est défini comme un patient sans absence typique pendant 2 semaines consécutives au cours de la phase de 20 semaines (confirmé par l'épreuve d'hyperpnée d'une durée d'une heure sous surveillance d'EEG). Un patient était considéré comme étant sans crise à une visite si cette absence de crise était confirmée lors de la visite de la semaine suivante.

Semaine 20	30	56%
------------	----	-----

### 3.1.2 Données issues de la littérature

Une étude comparative (Glauser T.) et une revue de la littérature dans la prise en charge de l'épilepsie-absence en monothérapie ont été identifiées dans une analyse de la littérature.

L'efficacité de la lamotrigine, de l'éthosuximide et de l'acide valproïque a été comparée dans une étude<sup>2</sup> randomisée en double-aveugle réalisée chez 453 enfants ayant une épilepsie-absence de l'enfant nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été traités par des doses croissantes sur une période de 16 semaines.

Le critère principal d'évaluation a été le pourcentage d'enfants sans échec du traitement à la 16<sup>ème</sup> ou 20<sup>ème</sup> semaine.

L'échec du traitement était défini par la persistance de crises à la 16<sup>ème</sup> ou 20<sup>ème</sup> semaine ou la présence de crises généralisées tonico-cloniques ou d'une toxicité.

L'âge médian des enfants était de 7,5 ans. Au total, 209 des 446 enfants (47%) n'ont pas eu d'échec du traitement. Après 16 ou 20 semaines de traitement, les pourcentages d'enfants sans échec du traitement ont été similaires dans les groupes ethosuximide (53%) et acide valproïque (58%). Le pourcentage d'enfants sans échec du traitement par lamotrigine (29%) a été inférieur à celui des groupes ethosuximide ( $p < 0,001$ ) et acide valproïque ( $p < 0,001$ ).

Une revue de la littérature de la Cochrane a été publiée en 2005<sup>3</sup> sur l'éthosuximide, le valproate et la lamotrigine dans le traitement des crises d'absence. Elle a inclus 5 études : une étude ayant comparé la lamotrigine au placebo (étude US44 décrite ci-dessus), une ayant comparé la lamotrigine au valproate et 3 ayant comparé le valproate à l'éthosuximide. Les auteurs de cette revue ont conclu que les données disponibles issues majoritairement d'études de faible qualité méthodologique (faibles effectifs, études ouvertes, anciennes) ne permettent pas de mettre en évidence la supériorité d'un épileptique par rapport à un autre.

### 3.2. Effets indésirables

#### Etude US44

Des événements indésirables ont été rapportés chez 44 des 45 patients.

Au cours des phases en ouvert et en double-aveugle, les événements indésirables les plus fréquents ont été : infection (37%), céphalées (33%), rhinite (26%), douleur abdominale (24%), rash (22%), toux (22%), fièvre (17%) et pharyngite (17%).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients (un cas de tentative de suicide et une hospitalisation probablement pour une gastroentérite).

Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable.

#### Etude LAM100118

L'incidence globale des événements indésirables a été de 87% (47/54).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : céphalées (37%), toux (22%), douleur abdominale (19%), congestion nasale (19%), pharyngite (15%), pyrexie (13%), rash (11%).

Un événement indésirable grave (exacerbation des crises) a été observé.

Parmi les 54 patients, 26 (48%) ont arrêté l'étude : 21 patients pour manque d'efficacité et 3 patients en raison d'événements indésirables (notamment vertiges, convulsion, tremblements).

#### Selon le RCP

Les événements indésirables rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) ont été : céphalées, somnolence, ataxie, sensations vertigineuses, diplopie, vision floue, nausées, vomissements, éruptions cutanées.

<sup>2</sup> Glauser T, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010 ; 362:790-9

<sup>3</sup> Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003032

Les événements indésirables rapportés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ont été : agressivité, irritabilité, tremblements, insomnie, nystagmus, tremblements, insomnie, diarrhée, fatigue.

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la lamotrigine sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental des enfants.

#### Risque d'éruption cutanée

Des événements indésirables cutanés survenant généralement dans les 8 premières semaines de traitement par lamotrigine ont été signalés.

La majorité des éruptions sont bénignes et transitoires mais des éruptions cutanées graves (incluant un syndrome de Stevens Johnson et un syndrome de Lyell) nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine ont également été rapportées. Ce risque d'éruptions cutanées graves est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. Les données disponibles issues d'études suggèrent que l'incidence des éruptions ayant conduit à une hospitalisation chez des enfants épileptiques serait de l'ordre de 1/300 à 1/100.

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'épilepsie, le pourcentage de ces événements a été de 0,6% (6/1073) pour la lamotrigine et de 0,3% (2/805) pour le placebo (différence non significative).

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité et la tolérance de la lamotrigine en monothérapie ont été principalement évaluées dans 2 études chez des enfants de plus de 2 ans non précédemment traités et ayant des absences typiques nouvellement diagnostiquées.

Après une phase ouverte de 4 à 18 semaines de traitement par lamotrigine, 28 des 45 patients inclus n'ont pas eu d'absence typique. Pendant la phase en double-aveugle réalisée sur une période de 4 semaines chez les 28 patients ayant répondu à la lamotrigine en ouvert, 9 des 14 patients randomisés dans le groupe lamotrigine sont restés sans crise versus 3 des 14 du groupe placebo ( $p=0,02$ ).

Dans une autre étude, à la 20<sup>ème</sup> semaine de traitement par lamotrigine en ouvert, 30 des 54 patients (56%) n'ont pas eu d'absence typique durant 2 semaines consécutives. Entre la 20<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine de traitement par lamotrigine, environ 85% des 30 patients ayant répondu à la 20<sup>ème</sup> semaine sont restés sans crise.

Par ailleurs, les données d'efficacité de la lamotrigine en comparaison à d'autres anti-épileptiques indiqués dans les crises d'absences sont limitées.

Les événements indésirables rapportés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) avec la lamotrigine dans les études réalisées dans l'épilepsie ont été : céphalées, somnolence, ataxie, sensations vertigineuses, dipopie, vision floue, nausées, vomissements, éruptions cutanées.

Des éruptions cutanées graves ont été observées. Ce risque est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. Des précautions d'emploi sont à respecter.

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Les données disponibles n'excluent pas la

possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine comme pour tout anti-épileptique.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les absences typiques peuvent survenir dans différents syndromes épileptiques généralisés tels que l'épilepsie-absence de l'enfance, l'épilepsie-absence juvénile et l'épilepsie myoclonique juvénile.

Les absences typiques se caractérisent par une brève altération de conscience, à début et fin brusque, se traduisant par un arrêt d'activité. L'électroencéphalogramme montre une décharge généralisée bilatérale et synchrone de pointes-ondes à 3 Hz interrompant un tracé normal. Les absences typiques sont souvent provoquées par l'hyperventilation.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique que représentent les absences typiques de l'enfant de 2 à 12 ans est faible, compte tenu du nombre restreint d'enfants atteints par cette pathologie, le plus souvent contrôlée sous traitement et non persistante à l'âge adulte. Il n'existe pas de besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact faible pour cette spécialité sur la morbi-mortalité dans le traitement en monothérapie des absences typiques de l'enfant de 2 à 12 ans. Il n'est pas attendu d'impact sur le système de soins.

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.

Ces spécialités peuvent être utilisées en première intention.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités LAMICTAL et LAMICSTART n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des absences typiques en monothérapie chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas en France de consensus concernant le traitement des syndromes épileptiques généralisés comportant des absences typiques chez l'enfant et l'adolescent.

Les médicaments habituellement prescrits sont : l'éthosuximide, le valproate de sodium ou la lamotrigine.

La prise en charge des absences typiques nouvellement diagnostiquées repose en première intention sur une monothérapie. Les associations telles que valproate de sodium et la lamotrigine à faibles doses peuvent être utilisées en cas d'échec des monothérapies disponibles.

Dans de rares cas, le clonazepam et le clobazam peuvent être un traitement d'appoint en particulier dans les absences ayant une composante myoclonique mais l'utilisation des benzodiazépines doit être évitée sur le long terme.

D'autres antiépileptiques peuvent être utilisés en dernière intention mais n'ont pas d'AMM dans cette indication (lévétiracétam, topiramate, zonisamide).

Selon l'International League Against Epilepsy<sup>4</sup>, la stratégie optimale de prise en charge initiale des absences en monothérapie ne peut être établie en l'absence d'étude de méthodologie rigoureuse.

Selon des experts européens<sup>5</sup>, le valproate est un traitement de choix de l'épilepsie-absence de l'enfance en première intention avec comme alternatives l'ethosuximide et la lamotrigine. En cas d'échec de l'ethosuximide, ces experts ont considéré que le valproate représente le traitement de recours et la lamotrigine une alternative. Pour l'épilepsie-absence juvénile, le valproate et la lamotrigine peuvent être utilisés en première intention en raison de leur activité sur les crises tonico-cloniques généralisées à la différence de l'ethosuximide qui est un antiépileptique spécifique des absences. En cas d'échec du valproate, la lamotrigine serait une option.

Dans l'épilepsie-absence de l'enfant, les experts s'accordent pour préconiser un arrêt progressif du traitement chez les enfants sans absence depuis 1 à 2 ans et dont l'EEG s'est normalisé<sup>6</sup>.

#### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

La lamotrigine en monothérapie représente une alternative de première intention dans la prise en charge des absences typiques chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de LAMICTAL et de LAMICSTART dans cette extension d'indication est représentée par les enfants et adolescents de 2 à 12 ans traités en monothérapie pour des absences typiques.

Elle peut être approximée par les éléments suivants :

- le nombre d'enfants âgés de 2 à 12 ans révolus au 1<sup>er</sup> janvier 2010<sup>7</sup> : 8 756 601 ;
- la prévalence des enfants ayant un syndrome épileptique estimée à 4 pour 1000 selon une étude rétrospective réalisée en Finlande sur une cohorte de 329 enfants âgés de 0 à 15 ans<sup>8</sup>, soit 35 026 enfants âgés de 2 à 12 ans ;
- la prévalence des enfants ayant une épilepsie-absence : entre 10% et 12%<sup>6</sup> des épilepsies des enfants de moins de 16 ans, soit entre 3 500 et 4 200 enfants ;
- la proportion d'enfants traités en monothérapie : 83% selon une étude rétrospective réalisée au Canada<sup>9</sup> entre 1991 et 2007 chez 52 enfants de plus de 2 ans ayant une épilepsie-absence de l'enfance, soit entre 2 900 et 3 500 enfants.

Sur la base de ces estimations, la population cible de LAMICTAL et LAMICSTART représenterait entre 2 900 à 3 500 enfants.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable 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.

La Commission souhaiterait la mise à disposition d'une forme orale adaptée notamment à l'enfant de moins de 6 ans.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

<sup>4</sup> Glauser T, Ben-Menachem E et al. International League Against Epilepsy Treatment Guidelines : Evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*, 2006 ; 47:1094-1120

<sup>5</sup> Wheless J, Clarke D et al. Treatment of pediatric epilepsy : European expert opinion 2007. *Epileptic Disorder* 2007 ; 9 : 353-412

<sup>6</sup> Roger J Bureau M et al. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4<sup>ème</sup> édition

<sup>7</sup> <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/xls/pyramide-des-ages-2010.xls>

<sup>8</sup> Eriksson KJ, Koivikko MJ Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children *Epilepsia* 1997 dec ; 38(12):1275-82

<sup>9</sup> Nadler B, shevell MI. Childhood absence epilepsy requiring more than one medication for seizure control *Canadian Journal of neurological sciences* 2008, 35(3) : 297-300

**ANNEXE** : Recommandations posologiques dans l'épilepsie (cf RCP)

Tableau : *Enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans - dose quotidienne totale en mg/kg de poids corporel/jour*

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
<b>Monothérapie des absences typiques :</b>	0,3 mg/kg/jour (en une ou 2 prises par jour).	0,6 mg/kg/jour (en une ou 2 prises par jour).	1 - 10 mg/kg/jour, néanmoins certains patients ont nécessité des doses supérieures (jusqu'à 15 mg/kg/jour) pour atteindre la réponse désirée. (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale
<b>Traitement en association AVEC le valproate</b> (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	0,15 mg/kg/jour* (une prise par jour).	0,3 mg/kg/jour (une prise par jour).	1 - 5 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 0,3 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour.
<b>Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir RCP) :			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec :  phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/ jour (en 2 prises par jour).	1,2 mg/kg/jour (en 2 prises par jour)	5 - 15 mg/kg/ jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 1,2 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 400 mg/jour

**Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine** (voir rubrique 4.5) :

Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	0,3 mg/kg/ jour (en 1 ou 2 prises par jour).	0,6 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	1 - 10 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 200 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 lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée.

\* Si la posologie calculée quotidienne chez les patients prenant du valproate est de 1 mg ou plus mais inférieure à 2 mg, alors Lamictal 2 mg comprimés dispersibles ou à croquer peut être pris 1 jour sur 2 durant les 2 premières semaines. Si la posologie calculée quotidienne chez les patients prenant du valproate est inférieure à 1 mg, alors Lamictal ne doit pas être administré.