

AVIS DE LA COMMISSION

4 avril 2001

Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 24 août 1998 - (J.O. du 28 août 1998)

NEURONTIN 100 mg, gélule
NEURONTIN 300 mg, gélule
NEURONTIN 400 mg, gélule
(Boîtes de 90)

Laboratoires PFIZER

Gabapentine

Liste I

Date des AMM : 12 octobre 1994

modifiées le 15 juillet 1998, le 3 mars 2000 et le 2 novembre 2000.

Motifs de la demande

- (i) Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ;
- (ii) Extension d'indication au "traitement des épilepsies partielles chez l'enfant de 3 à 12 ans en association à un autre traitement antiépileptique".

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Gabapentine

Indications

- Epilepsie :

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

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

- soit en monothérapie (1^{ère} intention ou après échec d'une monothérapie antérieure),
- soit en association à un autre traitement antiépileptique.

Chez l'enfant à partir de 3 ans :

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

- en association à un autre traitement antiépileptique.

- Douleurs post-zostériennes de l'adulte.

Posologie dans l'extension d'indication thérapeutique

- Instauration du traitement

Enfants :

A titre indicatif :

- le 1^{er} jour : 10 mg / kg / jour (soit de 8 mg à 18 mg / kg / jour) en deux prises.
- le 2^{ème} jour : 20 mg / kg / jour (soit de 12 mg à 24 mg / kg / jour) en trois prises.
- le 3^{ème} jour : 30 à 40 mg / kg / jour en trois prises.

- Adaptation de la posologie

Enfants :

La posologie sera adaptée en fonction du contrôle des crises et de la tolérance au traitement.

La dose efficace moyenne est de :

- 40 mg/kg/j pour les enfants de 3 à 6 ans
- 30 mg/kg/j pour les enfants de 6 à 12 ans

Des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/j ont été bien tolérées dans les études cliniques à long terme. Des doses de 60 mg/kg/j ont également été administrées à un petit nombre d'enfants.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 21 décembre 1994 :

Ce produit partage le même niveau d'amélioration du service médical rendu que le SABRIL, pour lequel il a été reconnu une amélioration importante, de niveau II, par rapport à la stratégie habituelle de traitement de l'épilepsie (utilisation successive des médicaments à même visée thérapeutique).

Avis de la Commission du 19 mai 1999 :

(extension d'indication au "traitement en monothérapie de 1^{ère} intention des épilepsies partielles chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans")

Dans cette extension d'indication, NEURONTIN apporte une amélioration modeste du service médical rendu de niveau III par rapport à TEGRETOL essentiellement en terme de réduction des effets indésirables.

L'absence d'étude versus DEPAKINE est regrettable, et ne permet pas de situer l'apport de NEURONTIN par rapport à DEPAKINE dans la prise en charge des patients, ceci d'autant plus que l'on connaît les contraintes de surveillance qu'entraîne la DEPAKINE.

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

N	:	Système nerveux
03	:	Antiépileptiques
A	:	Antiépileptiques
X	:	Autres antiépileptiques
12	:	Gabapentine

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux central
C6	:	Convulsions / épilepsie
P3	:	Antiépileptiques (anticonvulsivants) actifs sur les épilepsies partielles
P3-2	:	Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires

et

P3-1	:	Médicaments de première intention
------	---	-----------------------------------

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique (traitement des crises partielles) :

- *En première intention chez l'adulte et l'enfant :*
DEPAKINE (valproate de sodium)
LAMICTAL (lamotrigine) (enfant de plus de 12 ans)
TEGRETOL (carbamazépine)
- *En 2^{ème} intention en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :*
EPITOMAX (topiramate)
GABITRIL (tiagabine)
LAMICTAL (lamotrigine)
- *En 2^{ème} intention en association chez l'enfant :*
EPITOMAX (topiramate) *à partir de 4 ans*
LAMICTAL (lamotrigine) *à partir de 2ans*

Médicaments à même visée thérapeutique : les antiépileptiques

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
DEPAKINE
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies inter-individuelles et intra-individuelles au cours de la maladie.
- les derniers inscrits :
CARBAMAZEPINE MERCK LP 200 et 400 mg

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

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la gabapentine versus placebo en thérapeutique additive chez des enfants ayant 8 ans d'âge moyen souffrant de crises partielles réfractaires.

La gabapentine (n=119) et le placebo (n=128) ont été administrés en association à d'autres antiépileptiques.

Après une période de référence de 6 semaines au cours de laquelle a été recueillie la fréquence des crises, la période de traitement a duré 12 semaines.

Les critères de jugement étaient : - la fréquence des crises
 - le taux de répondeurs.

- Le Ratio Réponse (comparant la fréquence des crises sur 28 jours entre la période de référence et la période de traitement) est statistiquement meilleur avec la gabapentine qu'avec le placebo ($p=0,041$).
- Le taux de répondeurs (diminution d'au moins 50% du nombre de crises) n'est pas significativement plus important sous gabapentine (21,2%) que sous placebo (17,5%).

Tolérance :

Les événements indésirables les plus souvent rapportés sont la somnolence, l'hostilité, les nausées et/ou vomissements.

L'incidence des événements indésirables est plus élevée sous gabapentine (62%) que sous placebo (52%).

Les sorties d'essai pour événements indésirables ont été de 3 sous placebo et 6 sous gabapentine.

Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

La gabapentine a démontré son efficacité dans le traitement des épilepsies partielles : le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Il s'agit d'un traitement préventif.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative, cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à EPITOMAX, comprimé (cf Commission du 5 février 1997) et LAMICTAL (cf Commission du 12 avril 2000) dans l'extension d'indication au traitement des épilepsies partielles chez l'enfant en association à un autre traitement antiépileptique.

Stratégie thérapeutique recommandée

Cette spécialité peut être utilisée chez les enfants souffrant de crises d'épilepsie partielles lorsque le traitement de première intention se révèle inefficace ou insuffisant.

Population cible :

La population cible de NEURONTIN définie par l'extension d'indication de l'AMM est estimée en prenant en compte les hypothèses suivantes :

- une prévalence des épilepsies chez les enfants âgés de 3 à 12 ans comprise dans une fourchette d'incertitude allant de 2,2 à 4,7 / 1 000 enfants
- un taux d'incidence de l'épilepsie chez l'enfant de l'ordre de 70 à 80 / 100 000 personnes années
- une fréquence des épilepsies partielles chez l'enfant comprise entre 35 et 55% des épilepsies
- un nombre d'enfant âgés de 3 à 12 ans estimé à 7,5 millions au 1^{er} janvier 2000 (source : INED)
- une fréquence des épilepsies réfractaires de l'ordre de 20 à 30%.

Sur ces bases, le nombre d'épilepsies chez les enfants âgés de 3 à 12 ans serait de 27 928 dont 9 800 à 15 400 épilepsies partielles. En appliquant à ces estimations la fréquence des épilepsies réfractaires, la population cible prévalente de NEURONTIN pour la nouvelle indication serait comprise entre 2 000 et 4 600 patients.

De plus, compte tenu de l'incidence annuelle de l'épilepsie de l'enfant comprise entre 5 200 à 6 000 nouveaux cas, le nombre de nouveaux cas d'épilepsies partielles réfractaires au traitement serait de l'ordre de 400 à 1 000 nouveaux cas chaque année.

Au total, la population cible de NEURONTIN dans cette extension d'indication serait donc de 2 400 à 5 600 cas.

Conditions réelles d'utilisation

Selon le panel IMS-DOREMA, automne 2000, le pourcentage de prescriptions de NEURONTIN dans les épilepsies est de 40 %.

En dehors de cette indication, l'effet attendu est un effet antalgique dans 51 % des prescriptions.

Les co-prescriptions s'effectuent essentiellement avec :

- des antiépileptiques : 31,9 %
- des analgésiques non narcotiques antipyrétiques : 31 %
- des antidépresseurs : 25 %
- des tranquillisants : 16,4 %

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de ces spécialités sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication "traitement des épilepsies partielles chez l'enfant de 3 à 12 ans en association à un autre traitement antiépileptique" et aux posologies de l'A.M.M., ainsi qu'au maintien de l'inscription de ces spécialités sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les autres indications et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %