



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

ZONEGRAN 100 mg, gélule
Boite de 56 (CIP : 365 945-5)

ZONEGRAN 25 mg, gélule
Boite de 14 (CIP : 365 942-6)

ZONEGRAN 50 mg, gélule
Boite de 28 (CIP : 369 203-3)

Laboratoire EISAI LTD

zonisamide

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 10/03/2005

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

zonisamide

1.2. Originalité

Le zonisamide est un dérivé du benzisoxazole. Sa structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques. Le mode d'action de cette molécule est multimodal.

1.3. Indications

Zonegran est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

1.4. Posologie

Les gélules de Zonegran doivent être administrées par voie orale.

Adultes

Zonegran doit être administré en association au traitement en cours et la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Des posologies quotidiennes de 300 mg à 500 mg se sont révélées efficaces, bien que certains patients, particulièrement ceux qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, puissent répondre à des doses inférieures.

La dose initiale recommandée est de 50 mg par jour répartis en deux prises. La dose peut être augmentée à 100 mg par jour après une semaine et la posologie peut ensuite être augmentée tous les sept jours, par paliers de 100 mg au maximum.

Il est préférable de respecter un intervalle de deux semaines chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique et chez ceux qui ne sont pas traités par des inducteurs du CYP3A4. Zonegran peut être administré en une ou deux prises quotidiennes après la phase d'augmentation de posologie.

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.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration à ces patients n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale

Le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale ; chez les insuffisants rénaux, il existe une corrélation entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine ; l'ASC plasmatique du zonisamide est augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

La prudence et l'augmentation plus lente de la posologie sont donc recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui ont une élévation persistante cliniquement significative de la créatininémie.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients ayant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients insuffisants hépatiques sévères 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.

Effet des aliments

Zonegran peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Arrêt du traitement par Zonegran

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

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTEME NERVEUX
N03 : ANTIEPILEPTIQUES
N03A : ANTIEPILEPTIQUES
N03AX : AUTRES ANTIEPILEPTIQUES
N03AX15 : Zonisamide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

- Spécialités indiquées dans le traitement des crises d'épilepsie partielle en association :
KEPPRA (Lévetiracétam) Adulte et enfant de plus de 16 ans
GABITRIL (Tiagabine)
LYRICA (prégabaline)

- Spécialités indiquées dans le traitement des crises d'épilepsie partielle en association, mais aussi en monothérapie de première ou seconde intention :

Antiépileptiques de 3^{ème} génération :

LAMICTAL (Lamotrigine) monothérapie de 1^{ère} intention
TRILEPTAL (Oxcarbazépine) monothérapie
NEURONTIN (Gabapentine) monothérapie de 1^{ère} ou 2^{ème} intention
EPITOMAX (Topiramate) monothérapie de seconde intention

Antiépileptiques de 2^{ème} génération :

TEGRETOL (Carbamazépine) monothérapie
DEPAKINE (Valproate de sodium) monothérapie

Antiépileptiques de 1^{ère} génération :

DI-HYDAN (Phénytoïne) monothérapie
GARDENAL (Phénobarbital) monothérapie
MYSOLINE (Primidone) monothérapie

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
DEPAKINE (valproate de sodium)
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies interindividuelles et intra-individuelles au cours de la maladie
- le dernier inscrit :
LYRICA (prégabaline)

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

L'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement de l'épilepsie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. **Efficacité**

4 études ont été réalisées versus placebo :

Etude 302¹ : étude principale.

Etudes 922², 912-US³, 912-EUR⁴ : études complémentaires.

Ces études prospectives ont été réalisées selon une méthodologie commune : randomisées, double aveugle, multicentriques comparant l'efficacité et la tolérance de zonisamide à celles du placebo dans le traitement des crises d'épilepsie partielles en association aux traitements antiépileptiques initiaux du patient.

Aucune étude comparative du zonisamide avec d'autres anti-épileptiques n'a été soumise alors que le produit est commercialisé depuis 15 ans au Japon et depuis 5 ans aux Etats-Unis.

Les études ont comporté successivement :

- Une phase initiale sans nouveau traitement associé au traitement initial d'une durée de 4 à 12 semaines.
- Une phase de titration du nouveau traitement de 4 à 8 semaines
- Une phase de traitement à dose fixe de 6 à 18 semaines
- Une phase soit de diminution progressive des doses de traitement soit un maintien de la posologie et inclusion des sujets dans une étude ouverte.

¹ Brodie M., Duncan R., Vespignani H., Solyom A., Bitensky V., Lucas C. Dose-dependant safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2005; 6 (1): 31-41.

² Faught E., Ayala R., Montouris G., Leppik I., and the Zonisamide 922 trial group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2001; 57 (10): 1774-79.

³ Sackellares C., Ramsay E., Wilder J., Browne T., Schellenberger K. Randomized controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45 (6): 610-617.

⁴ Schmidt D., Jacob R., Loiseau P., Deisenhammer E., Klinger D., Despland, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Research*. 1993; 15: 67-73.

Note

Seule l'étude 302 est conforme aux recommandations de l' EMEA préconisant, pour la phase de traitement à dose fixe, une durée minimale de 12 semaines. Dans les autres études, l'évaluation de l'efficacité pendant une période plus courte (6 semaines pour l'étude 922, 8 semaines pour les deux études 912) n'est pas suffisante pour conclure.

Etude 302

L'étude a inclus des patients ayant une épilepsie partielle non contrôlée malgré un à trois antiépileptiques à dose thérapeutique. Ces patients de 12 ans et plus avaient au moins 12 crises partielles (non généralisées) pendant une période de 12 semaines, sans dépasser une période de 3 semaines sans crises.

Critères principaux d'efficacité :

- Réduction de la fréquence moyenne des crises entre le début de l'étude et la période de traitement à doses fixes
- Proportion de patients répondeurs au traitement par zonisamide.
Les patients répondeurs correspondent aux patients ayant une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50% par rapport aux valeurs en début d'étude.

Le nombre de patients libres de crises n'a pas été évalué parmi les critères d'efficacité.

Résultats :

349 patients ont été inclus dans l'étude, dont 229 ont reçu du zonisamide.

Au moment de l'inclusion, les patients recevaient en moyenne 2.7 antiépileptiques les plus fréquemment prescrits étant la carbamazépine, la lamotrigine et le valproate.

Les patients dont l'âge moyen était d'environ 36 ans, avaient des crises d'épilepsie depuis environ 13.5 ans avec une fréquence de l'ordre de 11.9 crises par mois.

59 (25.7%) patients sous zonisamide ont arrêté le traitement contre 23 (19.2%) pour le placebo. Ce sont principalement les effets indésirables (étourdissement, nausées, somnolence, difficultés de concentration ont été les plus fréquents) qui ont été à l'origine de des arrêts de traitement (36 patients sous zonisamide contre 8 sous placebo).

Résultats sur les critères principaux

L'analyse porte sur 228 patients traités par zonisamide et 119 patients recevant un placebo.

Étude 302 : Résultats en population ITT toutes crises confondues

	Traitement Dose quotidienne	Nombre de patients	Réduction de la fréquence des crises (%) (transformation du RRatio)	P (vs placebo)	% de patients répondeurs	P (vs placebo)
Placebo		119	17.4		17.6	
Groupe Zonisamide	100 mg	55	18,7	0.4134	30.9	NA
	300 mg	55	38.5	0.0034	34.5	NA
	500 mg	118	46.1	<0,0001	46.6	<0.001

La réduction de la fréquence des crises lors de la phase de traitement à doses fixes, par rapport à la phase initiale, a été statistiquement significative par rapport au placebo aux posologies quotidienne de 300mg ($\Delta = +21.1\%$) et de 500mg ($\Delta = +29.0\%$) .

La proportion de patients répondeurs a été, à la posologie de 500 mg/j de zonisamide, de 46.6% versus 17.6% avec le placebo ($\Delta = +29.0\%$, $p < 0.001$).

Par ailleurs, il existe une relation significative entre la dose administrée et la proportion de réponse sur les crises partielles. Les odds ratios pour les patients répondeurs par rapport au placebo étaient de 2.09, 2.46 et 4.07 en faveur du zonisamide aux doses de 100mg, 300mg et 500mg par jour ($p < 0.0001$).

Autres études

Etudes 922, 912-US, 912-EUR ; la période de dose stable devant être de 12 semaines (hors période de titration) selon la note for Guidance EMEA, l'évaluation de l'efficacité sur une période plus courte (6 semaines pour 922, 8 semaines pour les 912) n'est pas pertinente.

Maintien de l'efficacité

Les études d'extension (études ouvertes) ne sont pas comparatives et ne peuvent contribuer à la démonstration de l'efficacité.

Au total, en termes d'efficacité, la proportion de patients répondeurs a été significativement plus importante dans le groupe zonisamide 500 mg ($\Delta = +29.0\%$) que dans le groupe placebo.

3.2. Tolérance

Les données disponibles sont issues de l'étude principale 302, d'une analyse d'études antérieures (922 - 912 US - 912-EUR) et de l'expérience post-commercialisation (USA – Japon).

L'analyse des études comparatives a montré une incidence des événements indésirables plus importante dans le groupe zonisamide que dans le groupe placebo.

Les effets indésirables ont été majoritairement d'intensité légère à modérée. Les plus fréquemment retrouvés ont été : somnolence, anorexie, étourdissement, maux de tête, nausée, agitation/irritabilité.

Des effets indésirables graves mais rares ont également été rapportés dans les études contrôlées et dans l'expérience post-commercialisation notamment des lithiases rénales.

3.3. Conclusion

Les données présentées sont principalement issues d'un essai contrôlé versus placebo réalisé pendant une période d'évaluation de 18 semaines. Malgré l'ancienneté du produit (recul de plus de 15 ans), aucun essai comparatif avec un antiépileptique n'a été présenté.

L'efficacité du traitement évaluée, en termes de patients répondeurs, apparaît significative, à la dose 500mg ($\Delta = +29.0\%$, $p < 0.001$), du même ordre que celle des antiépileptiques de seconde ou de troisième génération (augmentation absolue du nombre de répondeurs de l'ordre de 20 à 30%). Le nombre de patients libres de crise n'a pas été évalué parmi les critères d'efficacité. La tolérance est assez bonne.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'épilepsie est une pathologie grave altérant la qualité de vie des patients. Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies.

ZONEGRAN est un traitement symptomatique indiqué en association aux autres antiépileptiques dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épilepsie, ZONEGRAN constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.

En termes de santé publique :

- L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire un handicap et une altération marquée de leur qualité de vie. Le fardeau représenté par l'épilepsie partielle est donc modéré.
- le besoin thérapeutique n'est qu'en partie couvert par les nombreux antiépileptiques disponibles; l'épilepsie partielle pharmacorésistante restant fréquente. Bien que l'on ne dispose pas d'information permettant d'affirmer que ZONEGRAN comble ce besoin non couvert, l'intérêt de disposer d'un anti-épileptique supplémentaire en cas de non réponse aux autres traitements est à souligner.
- il est impossible de présumer d'un impact de ZONEGRAN en termes de morbidité (y compris la qualité de vie) dans la mesure où les essais ont été réalisés uniquement versus placebo et sur une période trop courte pour une approche de santé publique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZONEGRAN.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ZONEGRAN est important.

Le service médical rendu par ZONEGRAN, dans le traitement, en association, des crises épileptiques partielles, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ZONEGRAN est un moyen thérapeutique supplémentaire, en association à d'autres antiépileptiques, mais n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, compte tenu des données présentées dans le dossier.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁵

Traitement de l'épilepsie partielle

Le choix du traitement antiépileptique dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient.

Le traitement est débuté en monothérapie. 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.

Dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, la carbamazépine et le valproate de sodium constituent les traitements de référence. L'oxcarbazépine, la lamotrigine et la gabapentine sont indiquées en monothérapie de première intention ou en association.

⁵ Conférence de consensus, ANAES 2004

L'addition d'un second antiépileptique est recommandée en cas de réponse insuffisante aux monothérapies précédentes. ZONEGRAN représente donc un moyen thérapeutique venant s'ajouter aux traitements déjà disponibles.

4.4. Population cible

ZONEGRAN est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La population cible de ZONEGRAN est estimée à partir des données suivantes [ANAES 2004] :

- un nombre de patients épileptiques de l'ordre de 350 000 à 400 000
- une fréquence des crises partielles de 60%
- une efficacité de la monothérapie dans environ 70 à 80% des cas : environ 20 à 30% des patients relèveront d'un traitement en association avec ZONEGRAN

La population cible de ZONEGRAN serait donc comprise entre 42 000 et 72 000 patients.

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'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%