

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 octobre 2013

LAMICTAL 2 mg, comprimé dispersible ou à croquer

Flacon/30 (CIP : 3400935458179)

LAMICTAL 5 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400934483561)

LAMICTAL 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400933898434)

LAMICTAL 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400934147135)

LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 340093389866)

LAMICTAL 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer

B/30 (CIP : 3400934147364)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	lamotrigine
Code ATC (2012)	N03AX09 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	Epilepsie <i>Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus</i> - 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. <i>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans</i> - 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 <i>Adultes âgés de 18 ans et plus</i> - Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	LAMICTAL 2 mg 26/06/2000 LAMICTAL 5 mg 25/11/1997 LAMICTAL 25 mg 02/05/1995 LAMICTAL 50 mg 31/07/1996 LAMICTAL 100 mg 02/05/1995 LAMICTAL 200 mg 31/07/1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux N03 : Antiépileptiques N03A : Antiépileptiques N03A X : Autres antiépileptiques N03A X 09 : Lamotrigine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21 septembre 2007 (JO du 26 juin 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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.

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 (voir rubrique 5.1).

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Epilepsies

La recherche bibliographique a permis d'identifier :

- 11 études comparatives ayant évalué lamotrigine en monothérapie ou en association dans le traitement des épilepsies partielles ou généralisées (cf. annexe) ;
- Une méta-analyse de Costa *et al.*¹ ayant comparé 10 antiépileptiques en traitement adjuvant chez les patients présentant une épilepsie partielle en échec d'une monothérapie.

Méta-analyse de Costa *et al.*, 2011¹

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer les nouveaux antiépileptiques en traitement adjuvant chez des patients présentant une épilepsie partielle en échec d'une monothérapie. Au total, 70 études comparant un nouveau médicament antiépileptique en traitement adjuvant versus placebo ou versus un autre médicament antiépileptique ont été sélectionnées dans l'analyse.

Le pourcentage de répondeurs (fréquence des crises diminuée d'au moins 50 %) a été supérieur pour tous les antiépileptiques (incluant lamotrigine) en comparaison au placebo (59 études ; n = 12 218 ; OR : 3,00 [IC 95 % 2,63 à 3,41]).

D'après les comparaisons indirectes ajustées, le topiramate a été plus efficace que les autres antiépileptiques (OR : 1,52 [IC 95% 1,06 à 2,20]) sur le pourcentage de répondeurs. A l'inverse, la gabapentine (OR : 0,67 [IC 95% 0,46 à 0,97]) et le lacosamide (OR : 0,67 [IC 95% 0,48 à 0,92]) ont été les antiépileptiques les moins efficaces en comparaison aux autres antiépileptiques. Lamotrigine ne s'est pas différencié des autres antiépileptiques sur le pourcentage de répondeurs (OR : 0,75 [IC 95% 0,52 à 1,09]).

Selon les auteurs, les différences d'efficacité observées dans la méta-analyse sont trop faibles pour conclure à la supériorité d'un antiépileptique par rapport aux autres en traitement adjuvant chez des patients présentant une épilepsie partielle en échec de la monothérapie.

4.1.2 Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs

La recherche bibliographique a permis d'identifier une étude ayant évalué lamotrigine dans son indication d'AMM :

- 1 étude randomisée ouverte de Licht *et al.*² visant à comparer lamotrigine et lithium en traitement de maintenance du trouble bipolaire à 6 mois.

Dans cette étude, 155 patients atteints de trouble bipolaire ont été randomisés pour recevoir lithium ou lamotrigine en traitement de maintenance. Le critère principal d'efficacité était le délai jusqu'à insuffisance du traitement (hospitalisation, modification du traitement médicamenteux). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre lamotrigine et lithium (Hazard Ratio : 0,92 [IC 95% 0,60 à 1,40]).

¹ Costa J *et al.* Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011. 52 (7): 1280-1291.

² Licht RW. *et al.* Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6). *Bipolar Disord.* 2010 Aug;12(5):483-93.

Les autres publications identifiées ont évalué lamotrigine dans le traitement à la phase aiguë des épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire :

- 1 étude a évalué l'efficacité à 16 semaines de l'ajout de lamotrigine au lithium chez des patients atteints de dépression bipolaire. Les patients répondeurs au traitement ont été suivis jusqu'à 68 semaines^{3,4} ;
- Une méta-analyse de Vieta *et al.*⁵ a comparé les traitements des dépressions bipolaires.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Modifications du RCP

Depuis le précédent avis de renouvellement d'inscription du 06 juin 2007, les principales modifications intervenues dans les RCP de lamotrigine ont été les suivantes :

Risque suicidaire	Une mise en garde commune à tous les antiépileptiques sur l'augmentation potentielle du risque suicidaire (section 4.4) a été ajoutée le 6/01/2009 : « Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des AEs a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires. Les patients atteints de troubles bipolaires peuvent avoir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'idées ou comportements suicidaires qu'ils prennent ou non des médicaments pour les troubles bipolaires, y compris Lamictal. De ce fait, les patients sous Lamictal pour des troubles bipolaires doivent être étroitement surveillés pour toute aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et pour des idées et comportements suicidaires, particulièrement à l'instauration du traitement, ou lors de modifications posologiques. Certains patients, tels que ceux ayant des antécédents d'idées ou de comportements suicidaires, les jeunes adultes, et ceux exprimant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, peuvent être plus à risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement. Il faut envisager un changement du schéma posologique voire un éventuel arrêt du médicament, chez les patients ayant une aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et/ou l'émergence d'idées/comportements suicidaires, particulièrement si ces symptômes sont sévères, surviennent brutalement ou ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient. »
Méningite aseptique	Le risque de méningite aseptique a été ajouté à la liste des effets indésirables (section 4.8) (fréquence indéterminée) le 10/08/2009. Une information complémentaire a été ajoutée (section 4.4) le 20/08/2012 : « La méningite aseptique était réversible à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas, mais était récurrente dans un certain nombre de cas lors d'une réexposition à la lamotrigine. La réexposition entraînait la réapparition rapide des symptômes qui étaient fréquemment plus sévères. La lamotrigine ne devrait pas être réintroduite chez des patients l'ayant interrompue en raison d'une méningite aseptique associée à un traitement antérieur par la lamotrigine. »
Grossesse	Une mise à jour sur le risque de fente labio-palatine a été ajoutée à la rubrique grossesse

³ Van der Loos ML. *et al.* Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord.* 2011 Feb;13(1):111-7.

⁴ Van der Loos ML *et al.* Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand.* 2010 Sep;122(3):246-54.

⁵ Vieta E *et al.* Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Oct; 30(5):579-90.

	(section 4.6) le 19/05/2011 : « Les données post-commercialisation issues de plusieurs registres prospectifs de grossesse ont permis d'obtenir les informations de grossesse chez plus de 2000 femmes exposées à une monothérapie de lamotrigine pendant le premier trimestre. En général, ces données ne suggèrent pas une augmentation substantielle du risque de malformations congénitales majeures, bien que les données soient encore trop limitées pour exclure une augmentation modérée du risque de fentes labio-palatines. »
Autres modifications	- Ajout à la liste des effets indésirables (section 4.8) : adénopathies pouvant ou non être associées à un syndrome d'hypersensibilité (fréquence indéterminée). - Ajout d'une mise en garde et précaution d'emploi (section 4.4) concernant un ajustement des doses de lamotrigine lors de l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux. - Ajout de précisions sur l'interaction de lamotrigine et rispéridone : une augmentation de l'incidence de la somnolence a été rapportée suite à la co-administration de ces 2 molécules, lamotrigine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rispéridone chez des volontaires sains. - Ajout d'interactions (section 4.5) de lamotrigine avec l'association lopinavir/ritonavir et avec l'association atazanavir/ritonavir.

4.2.2 Actions mises en place concernant le risque cutané

Des signalements de réactions cutanées graves ayant mis en jeu le pronostic vital sont rapportés chez des patients traités par lamotrigine (syndromes de Lyell, syndromes de Stevens Johnson).

En janvier 2010, une lettre validée par l'ANSM⁶ a été adressée aux neurologues, neuropsychiatres, psychiatres et neuropédiatres de ville et hospitaliers, sur le risque d'éruption cutanée grave liée à un traitement par la lamotrigine et les précautions à appliquer afin de réduire ce risque.

Depuis l'été 2011, une information visant à sensibiliser les patients sur ce risque (« carte patient ») est incluse dans chaque conditionnement de lamotrigine.

4.2.3 Risque de confusion LAMICTAL/LAMISIL

Des cas graves d'effets indésirables (réactions cutanées graves ou crises convulsives) liés à la délivrance erronée de LAMICTAL à la place de LAMISIL (terbinafine), ou inversement, ont été rapportés.

Dans un cas, le médicament LAMISIL a été délivré à la place du LAMICTAL chez un patient qui était traité pour une épilepsie par lamotrigine depuis 2001 et qui a présenté plusieurs crises épileptiques quelques jours après le début de la prise de LAMISIL.

Une première information a été publiée dans le « bulletin des vigilances » de l'Afssaps en juillet 2009.

En février 2010, l'ANSM a diffusé une information⁷ auprès des pharmaciens d'officine afin de recommandant la plus grande vigilance lors de la délivrance de LAMICTAL ou de LAMISIL avec notamment, en cas de doute, une vérification, auprès du médecin, de l'indication pour laquelle le médicament est prescrit.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de vente GERS, 2 658 484 boîtes de lamotrigine ont été vendues en ville entre juillet 2012 et juin 2013.

⁶ Afssaps - Lettres aux professionnels de santé - Rappel du bon usage de la lamotrigine (Lamictal et génériques) afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité - Janvier 2010.

⁷ Afssaps - Information aux pharmaciens officinaux- Erreurs de délivrance : Confusion entre LAMICTAL (lamotrigine) et LAMISIL (terbinafine) à l'origine de réactions cutanées graves ou de crises convulsives. Mars 2010.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Epilepsies^{8,9}

Lamotrigine reste une option thérapeutique dans la prise en charge des épilepsies partielles en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans et en association chez l'enfant de 2 à 12 ans.

Lamotrigine peut aggraver les myoclonies dans certaines formes d'épilepsie.

4.4.2 Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs^{10,11,12}

Lamotrigine reste une option thérapeutique 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.

Les recommandations principales permettant de minimiser le risque de réactions cutanées graves à lamotrigine doivent être respectées :

- la posologie de lamotrigine doit être augmentée de façon progressive ;
- en cas d'association de lamotrigine au valproate de sodium, au divalproate de sodium ou au valpromide, qui doublent la demi-vie de la lamotrigine, le schéma posologique doit être adapté ;
- en cas de survenue d'une éruption cutanée, il est indispensable de procéder immédiatement à son évaluation et à l'arrêt immédiat du traitement par la lamotrigine, sauf si l'éruption cutanée est imputée de manière formelle à une autre cause, non médicamenteuse ;
- il est recommandé de ne pas réintroduire de traitement par la lamotrigine si celui-ci a été interrompu du fait d'une éruption cutanée à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque ;
- en cas de signes d'hypersensibilité, le patient doit être immédiatement examiné et le traitement par lamotrigine arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Pour une information complète, se reporter aux RCP des spécialités contenant lamotrigine.

⁸ ANAES. Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. 2004.

⁹ National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Nice clinical guideline 38; 2006.

¹¹ Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2010;11:81-109.

¹² Llorca et al. Recommandations formalisées d'experts. L'Encéphale (2010) Supplément 4, S86–S102

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juin 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Epilepsies

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

Lamotrigine entre dans le cadre d'un traitement préventif.

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

Lamotrigine peut être utilisé en première intention.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antiépileptiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMICTAL comprimé reste important dans ses indications :

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans et plus

- Dans le traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.
- Dans les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 12 ans

- Dans le traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.
- Dans le traitement en monothérapie des absences typiques.

5.1.2 Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs

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.

Lamotrigine est un traitement 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 lamotrigine est moyen en raison d'une efficacité modeste et du risque d'effets indésirables cutanés graves.

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

Les alternatives sont les spécialités indiquées dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMICTAL comprimé reste important dans la prévention des épisodes dépressifs chez les

patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Annexe

Tableau 1. Nouvelles données cliniques disponibles dans l'épilepsie

-Référence de l'étude (croisée avec la bibliographie) -Année	-Objectifs -Méthodologie	-Traitements comparés -Posologies -Durée de traitement -Effectifs par groupe (randomisés et analysés) -Caractéristiques principales des patients inclus *	-Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents -Temps de mesure**	-Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
SANAD study 2007 (Marson and al.-2007) Bras A	Etude de l'efficacité à long terme, dans les épilepsies partielles. Etude ouverte randomisée multicentrique réalisée au Royaume-Uni.	1721 patients randomisés en 5 bras carbamazépine (CBZ), gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate. Patients ayant eu au moins 2 crises dans l'année pour lesquels la carbamazépine aurait été prescrite en traitement standard.	Temps jusqu'à échec du traitement.	Lamotrigine significativement meilleur que carbamazépine; HR (Hazard Ratio) 0,78 [IC95% 0,63-0,97], Gabapentine : 0,65 [IC95% 0,52-0,80] et Topiramate ; 0,64 [IC95% 0,52-0,79] Avantage NS sur oxcarbazépine	Environ 50% des patients ont rapporté des EI. Les différences entre les produits ne sont pas importantes. Lamotrigine a entraîne le plus petit nombre d'EI (45% en ITT et 37% en PP) et topiramate le plus grand (53% en ITT et 49% en PP).
			Temps pour atteindre une rémission sur 12 mois.	CBZ significativement meilleur que gabapentine et avantage NS vs lamotrigine, topiramate et oxCBZ.	
SANAD study 2007 (Marson and al.-2007) Bras B	Etude des effets à long terme, dans les épilepsies généralisées ou inclassables. Etude ouverte randomisée multicentrique réalisée au Royaume-Uni.	716 patients randomisés en 3 bras : valproate, lamotrigine, topiramate. Patients ayant eu au moins 2 crises dans l'année pour lesquels le valproate aurait été prescrit en traitement standard.	Temps jusqu'à échec du traitement.	Le valproate significativement meilleur que topiramate ; HR 1,57 [IC95% 1,19-2,08]. Pas de différence significative entre le valproate et lamotrigine HR 1,25 [IC95% 0,94-1,68].	36% des patients sous valproate et 45% sous topiramate et 37% sous lamotrigine ont rapporté des EI, en ITT.
			Temps pour atteindre une rémission sur 12 mois.	Le valproate est significativement meilleur que lamotrigine HR 0,76 [IC95% 0,62-0,94]. Pas de différence significative entre le valproate et le topiramate.	
Baulac 2010	Comparer l'addition de Pregabalin, lamotrigine ou placebo chez des patients avec épilepsies partielles réfractaires. Etude randomisée en double aveugle. multicentrique en Europe, Canada et Australie.	434 patients avec EP traités pendant 17 semaines Placebo (n=141) Pregabalin (n=152), 300/ 600 mg/j Lamotrigine (n=141) 300/400 mg/j Phase 1 de 1 à 5 semaines : titration 300 mg/j pour les 2 traitements actifs. Phase 2 (6 semaines) : Pregabalin : 600 mg /j Ou lamotrigine : 400 mg /j si traitement insuffisant.	Fréquence des crises par rapport à l'état de base	Sur 17 semaines, Pregabalin : $\simeq$ médiane de 20% de la fréquence des crises vs placebo (p=0,001) et de -9,7% vs lamotrigine (p=0,08).	Profil d'EI conforme avec le profil connu d'EI pour les 2 traitements. 16 EIG dont 4 dans le groupe placebo, 5 dans le groupe Pregabalin et 7 dans le groupe lamotrigine.
			Taux de répondeurs ($\simeq$ de $\geq$ 50% de la fréquence des crises)	Taux de répondeurs (définis comme 50% de réduction de la fréquence des crises) : Pregabalin 36% vs placebo 21%, p=0,007 ; et vs Lamotrigine 24% (p=0,04)	

-Référence de l'étude (croisée avec la bibliographie) -Année	-Objectifs -Méthodologie	-Traitements comparés -Posologies -Durée de traitement -Effectifs par groupe (randomisés et analysés) -Caractéristiques principales des patients inclus *	-Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents -Temps de mesure**	-Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
Kwan 2011	Etude multicentrique internationale (105 centres en Europe et Asie) en monothérapie comparant l'efficacité et la tolérance de pregabalin vs lamotrigine dans les épilepsies partielles nouvellement diagnostiquées. Etude de phase III, randomisée R.1:1, en double aveugle, en deux groupes parallèles de non infériorité.	Phase 1 : titration pendant 4 semaines commençant par Pregabalin (n=330):75mg x 2 Lamotrigine (n=330): 50mgx2. Puis 54 semaines de Tt avec doses croissantes de Pregabalin 300,450 jusqu'à max 600 mg/j et Lamotrigine 200,400jusqu'à 500 mg/j.	Nombre de patients sans crise sur 6 mois ou + avec analyse de l'efficacité sur tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.	Effectif efficacité : 622, pregabalin : n= 314, lamotrigine n=308. Moins de patients sans crise dans groupe Pregabalin : 162 (52%) vs 209 (68%). Différence -0,16, IC 95% ; -0,24 à -0,09.	Incidence globale des EI: similaire entre groupes et en accord avec les études précédentes. vertiges : pregabalin 55 (17%) vs lamotrigine 45 (14%), somnolence : 29 (9%) vs 14 (4%) fatigue : 27 (8%) vs 19 (6%), prise de poids : 21 (6%) vs 7 (2%). (EI numériquement moins nombreux sous lamotrigine)
Biton 2010	Etude d'addition de lamotrigine XR [®] en double aveugle, randomisée, groupes parallèles, vs placebo dans les crises généralisées tonico-cloniques.	N=153 Lamotrigine : n=76 Placebo, n=77 Phase de titration en double aveugle, de 7 semaines et phase de traitement d'entretien de 12 semaines.(entre 200 et 500 mg/j de lamotrigine) Patients ≥ 3 ans.	Critère primaire : fréquence hebdomadaire des crises par rapport à l'état de base.	Lamotrigine plus efficace que le placebo dans la réduction de la fréquence des crises : -Semaine 19 : 75,4% (lamotrigine) vs 32,1% (p=0,0001): -Phase de titration (7 sem) : 61,9% vs 30,6%.(p=0,0016). -Période de maintien du traitement (12 sem): 89,7% vs 33,3% (p=0,0001).	EI le + fréquent : maux de tête. Lamotrigine : 14 % Placebo : 16 %
Labiner 2009	Evaluer la colère/hostilité chez l'adulte avec Epilepsies Partielles traitées avec AE quand thérapie additionnelle avec lamotrigine vs lévétiracétam. Etude en double aveugle, randomisée en deux groupes parallèles.	Phase d'augmentation des doses de 8 semaines avec lamotrigine (n=132) et lévétiracétam (n=136) et phase de 12 semaines de traitement d'entretien avec maintien des doses des produits étudiés et des AE concomitants et maintien du double aveugle.	Modification du score de la sous-échelle colère/hostilité sur Profile Mood Stades (POMS) à la semaine 20.	Amélioration en fin de tt (sem. 20) avec lamotrigine vs lévétiracétam du score moyen de la sous échelle colère/hostilité : ± DS vs état de base. : Lamotrigine : -2,0 ± 8,2, lévétiracétam : -0,3 ± 8,4. (p=0,024). Cette différence est constante au cours du tt. Pas de différence entre les groupes en termes de fréquence des crises.	EI les plus fréquents dans les 2 groupes : maux de tête et vertiges.

- *XR :Extended-release

-Référence de l'étude (croisée avec la bibliographie) -Année	-Objectifs -Méthodologie	-Traitements comparés -Posologies -Durée de traitement -Effectifs par groupe (randomisés et analysés) -Caractéristiques principales des patients inclus *	-Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents -Temps de mesure**	-Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
Saetre 2007	Evaluation de l'efficacité/tolérance de lamotrigine et de carbamazépine LP* chez des patients âgés ≥ 65 ans avec épilepsie nouvellement diagnostiquée (au moins 2 crises partielles et/ou généralisées tonico-cloniques). Etude multicentrique internationale, randomisée en double aveugle de 40 semaines.	Doses initiales, d'entretien et max de 25 mg, 100 mg et 500 mg avec lamotrigine et de 100 mg, 400 mg et 2000 mg pour CBZ avec ajustement en fonction de la réponse clinique. Lamotrigine n=93 CBZ LP : n= 92	Maintien des patients dans l'étude	Groupe lamotrigine 68 patients (73%) et 61 (67%) dans le groupe CBZ. sont restés dans l'étude (NS) Temps jusqu'à la sortie d'étude : différence NS (p=0,34). Nombre de patients sans crise depuis 20 semaines ayant complété l'étude : 48 (52%) dans groupe lamotrigine et 52 (57%) dans le groupe CBZ.	EI avec sortie d'étude : 13 (14%) dans le groupe lamotrigine et de 23 (25%) dans le groupe CBZ.
Saetre 2009	Evaluation des effets sur l'ECG de lamotrigine et de carbamazépine LP* chez des patients âgés avec épilepsie nouvellement diagnostiquée. Etude menée dans une sous-cohorte norvégienne (n=108) d'une étude multicentrique internationale randomisée en double aveugle de 40 semaines.	Doses d'entretien de 400 mg/j de CBZ et de 100 mg/j de lamotrigine avec ajustement en fonction de la réponse clinique. Lamotrigine : n= 54). CBZ : n=54,	ECG 12 pistes de repos ; Modification de l'intervalle QRS et l'intervalle QT	75 patients ont complété l'étude (CBZ : 36, LTG : 39). Aucun des paramètres ECG n'a différé significativement entre les groupes. Pas de modification significative de l'ECG pour le QRS et l'intervalle QT.	33/108 sortis d'étude prématurément dont 24 pour EI (non cardiaques). 15 patients n'ont pas été évalués (données ECG incomplètes)
Saetre 2010	Evaluation des effets sur la qualité de vie avec lamotrigine et carbamazépine chez des patients âgés avec épilepsie nouvellement diagnostiquée.	Etude multicentrique internationale randomisée en double aveugle de 167 patients sur 40 semaines. Doses d'entretien de 400 mg/j de CBZ et de 100 mg/j de lamotrigine avec ajustement en fonction de la réponse clinique.	Evaluation de la qualité de vie à l'état de base, à 12, 28 et 40 semaines Avec SEALS** et Liverpool Adverse Event Profile	Sur 125 patients éligibles 63 lamotrigine et 62 sous CBZ. Données comparables à l'état de base qui n'ont pas été modifiées de façon significative sous traitement. Une différence marginale en faveur de lamotrigine sur le sous-score de dysphorie. Pas de différence entre patients qui ont ou n'ont pas complété l'étude.	

-Référence de l'étude (croisée avec la bibliographie) -Année	-Objectifs -Méthodologie	-Traitements comparés -Posologies -Durée de traitement -Effectifs par groupe (randomisés et analysés) -Caractéristiques principales des patients inclus *	-Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents -Temps de mesure**	-Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
Gilad 2007	Evaluation de l'efficacité/tolérance de lamotrigine et de carbamazépine LP en monothérapie chez des patients âgés ≥ 65 ans avec épilepsie nouvellement diagnostiquée suite à un AVC. Etude randomisée 1:1 lamotrigine/carbamazépine	Chez 64 patients avec un 1 ^{er} épisode de crise. Suivi prospectif de 12 mois pour l'efficacité/tolérance.	Apparition d'une seconde crise sous traitement. Nombre de crises.	Plus de patients du groupe lamotrigine étaient sans crise (72%) vs CBZ (44%) (p=0,06 NS).	Moins de patients sortis d'étude dans le groupe lamotrigine en raison d'EI 3% vs 31% (p=0,02).
Bootsma 2009	Déterminer le taux de maintien du traitement antiépileptique à long terme, le taux d'arrêts de traitement pour EI, le taux de patients sans crise et le profil de sécurité de lamotrigine, lévétiracétam et topiramate.	Données du centre de l'épilepsie (Kempenhaghe, Heeze, NDL) 1066 patients inclus: 336 lamotrigine, 301 lévétiracétam, 429 topiramate.	Taux de maintien sur 2 ans	69.2% (lamotrigine), 45.8% (lévétiracétam), 38.3% (topiramate). LTG vs LEV : p<0.001; LTG vs TPM : p<0.001; LEV vs TPM p=0.005.	Arrêts de traitement pour EI : Topiramate : 154/429 patients (35.9%) Lamotrigine: 52/336 patients (15.5%) (p<0.001), Lévétiracétam: 68/301 patients (22.5%) (p<0.001). Effets SNC fréquents avec lamotrigine et lévétiracétam, et effets neurocognitifs + fréquents avec topiramate. Un effet positif sur la cognition est fréquemment noté avec lamotrigine.
			Taux de patients sans crise	Taux plus bas avec lamotrigine et le plus élevé avec lévétiracétam.	

*LP: libération prolongée.

**SEALS; modified Side Effect and Life Satisfaction (SEALS)

Référence des études

Baulac M et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* 2010 Sep;91(1):10-9. Epub 2010 Aug 8.

Biton V et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov;19(3):352-8. Epub 2010 Oct 30.

Bootsma HP et al. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2009;18(5):327-31.

Gilad R et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol.* 2007 Jul-Aug;30(4):189-95.

Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* 2011 Oct; 10(10):881-90. Epub 2011 Aug 31

Labiner DM et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia.* 2009 Mar;50(3):434-42. Epub 2008 Nov 4.

Marson AG. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial *The Lancet*, Volume 369, Issue 9566, pages 1000 - 1015, 24 march 2007

Marson AG. The SANAD study of effectiveness of valproate ,lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy : an unblinded randomised controlled trial *The Lancet*, Volume 369, Issue 9566, pages 1016 - 1026, 24 march 2007

Saetre E. et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48(7):1292-302.

Saetre E. et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia.* 2009 Aug;50(8):1841-9. Epub 2009 Mar 23

Saetre E. et al. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav.* 2010 Mar;17(3):395-401. Epub 2010 Feb 9.