



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

zonisamide

ZONEGRAN 25 mg, gélule

B/14 (CIP : 34009 365 942 6 5)

ZONEGRAN 50 mg, gélule

B/14 (CIP : 34009 369 203 3 0)

ZONEGRAN 100 mg, gélule

B/56 (CIP : 34009 365 945 5 5)

Laboratoire EISAI SAS

Code ATC	N03AX15 (Autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 10 mars 2005 Extensions d'indication : 27 juin 2012, 18 octobre 2013, 23 juillet 2014 Rectificatifs : rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 (cf. Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX15 Zonisamide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 14/08/2012.

En 2014, le laboratoire a déposé auprès de la Commission deux extensions d'indication dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire : en monothérapie chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (cf. Avis de Transparence du 23/07/2014) ; en association chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans (cf. Avis de Transparence du 17/12/2014). Dans ces deux avis, la Commission a considéré que le SMR de ZONEGRAN était important.

Au total, dans son dernier avis de renouvellement du 01/04/2015, la Commission a considéré que le SMR de ZONEGRAN restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans. »

03.2 Posologie

Posologie - Adultes

Titration et dose d'entretien

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, particulièrement ceux

qui ne prennent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez l'adulte, la posologie a été réduite de 100 mg tous les sept jours avec ajustement concomitant des doses des autres médicaments antiépileptiques (le cas échéant).

Tableau 1. Adultes – Schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration			Dose d'entretien habituelle
	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaines 5 + 6	
Monothérapie - Épilepsie nouvellement diagnostiquée chez l'adulte	100 mg/jour (une fois par jour)	200 mg/jour (une fois par jour)	300 mg/jour (une fois par jour)	300 mg par jour (une fois par jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, augmentation par paliers de 100 mg à intervalle de deux semaines jusqu'à une dose maximale de 500 mg.
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	Semaine 1 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaine 2 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 3 à 5 Augmentation par paliers de 100 mg à intervalle d'une semaine	300 à 500 mg par jour (une fois par jour en deux prises).
- patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4 ; ou patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	Semaines 1 + 2 50 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 3 + 4 100 mg/jour (dose fractionnée en deux prises)	Semaines 5 à 10 Augmentation par paliers de 100 mg maximum à intervalle de deux semaines	300 à 500 mg par jour (une fois par jour ou en deux prises). Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles.

Recommandations générales pour la posologie de Zonegran dans les populations particulières

Population pédiatrique (à partir de 6 ans)

Titration et traitement d'entretien

Zonegran doit être ajouté au traitement en cours chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. Le tableau 2 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, en particulier ceux qui ne reçoivent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur l'encadré de mise en garde pour les patients (dans la notice) relatif à la prévention des coups de chaleur (voir rubrique 4.4, Population pédiatrique).

Tableau 2. Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose d'entretien habituelle	
			Patients pesant de 20 à 55 kg	Patients pesant > 55 kg
Traitement en association - patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)	Semaine 1	Semaine 2 à 8	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d'une semaine		
- patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4	Semaines 1 + 2	À partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de deux semaines		

Remarque :

Pour garantir le maintien d'une dose thérapeutique, le poids de l'enfant doit être surveillé et la posologie ajustée en cas de modification du poids jusqu'à 55 kg. Le schéma posologique est de 6 à 8 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 500 mg/jour.

La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n'ont pas encore été établies.

Les données d'études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s'impose donc pour le traitement d'enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg.

Il n'est pas toujours possible d'obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées. Dans ce cas, il est donc recommandé d'arrondir la dose totale de Zonegran à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées (25 mg, 50 mg et 100 mg).

Arrêt du traitement par Zonegran

En cas d'arrêt du traitement par Zonegran, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques chez des patients pédiatriques, la posologie a été réduite d'environ 2 mg/kg tous les sept jours (conformément au schéma présenté dans le tableau 3).

Tableau 3. Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma de réduction posologique recommandé

Poids	Diminution à intervalle d'une semaine par paliers de :
20 – 28 kg	25 à 50 mg/jour*
29 – 41 kg	50 à 75 mg/jour*
42 – 55 kg	100 mg/jour*
> 55 kg	100 mg/jour*

Remarque :

*Toutes les doses sont administrées une fois par jour.

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. Le profil de sécurité de Zonegran doit également être considéré lors de la prescription de Zonegran (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale car il existe peu de données sur l'utilisation de Zonegran chez ces patients et il peut être nécessaire d'augmenter plus lentement la posologie. Étant donné que le zonisamide et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, le traitement doit être arrêté chez les patients qui développent une insuffisance rénale aiguë ou qui présentent une élévation persistante cliniquement significative de la créatinémie.

Chez des sujets insuffisants rénaux, une corrélation positive a été observée entre la clairance rénale de doses uniques de zonisamide et la clairance de la créatinine. L'ASC plasmatique du zonisamide a été augmentée de 35 % chez des sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zonegran chez les patients présentant une altération des fonctions hépatiques. Par conséquent, l'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère 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.

[...]

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des données de suivis en ouvert^{1,2} de patients traités par zonisamide et d'une revue Cochrane³ ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du zonisamide en association chez des patients ayant des crises partielles d'épilepsie pharmaco-résistantes.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSURs couvrant la période du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2014, du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015, et du 1^{er} avril 2015 au 31 mars 2016.

Le laboratoire a déposé les publications d'une analyse poolée⁴ des données de tolérance issues de 17 études cliniques (dont 13 études non comparatives) et d'une étude de suivi⁵ ayant évalué la perte de poids chez des enfants traités par zonisamide.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : notamment concernant les rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8 (cf. Annexe).

Une mise à jour du Plan de Gestion des Risques (PGR) a été réalisée pour ZONEGRAN en avril 2014.

Risques importants identifiés :

- Hypersensibilité ;
- Eruptions cutanées ;
- Troubles hématologiques ;
- Lithiase urinaire ;
- Troubles de la température corporelle et déshydratation ;
- Pancréatite et élévation de l'amylase et de la lipase ;
- Troubles musculaires ;
- Perte de poids ;
- Acidose métabolique et possibilité d'ostéopénie ;
- Idées suicidaires.

Risques importants potentiels :

- Réapparition des crises après un arrêt soudain du traitement ;
- Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines ;
- Utilisation chez les patients insuffisants rénaux ;
- Complications pendant la grossesse ;

¹ Hamer H, Baulac M, McMurray R, Kockelmann E. Retention, dosing, tolerability and patient reported seizure outcome of Zonisamide as only add-on treatment under real-life conditions in adult patients with partial onset seizures: Results of the observational study ZOOM. *Seizure*. 2016;34:66-73.

² Nakken KO, Lindstrøm P, Andersen H. Retention rate of zonisamide in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131: 268-74.

³ Carmichael K, Pulman J, Lakhan SE, Parikh P, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001416.

⁴ Cross JH, Auvin S, Patten A, Giorgi L. Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014 ;18 :747-58.

⁵ Lagae L, Meshram C, Giorgi L, Patten A. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131: 341-46.

- Utilisation chez les personnes âgées ;
- Affections lors de la croissance chez les enfants et les adolescents.

Informations manquantes :

- Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques ;
- Utilisation chez les enfants âgés de moins de six ans.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel - hiver 2016), ZONEGRAN a fait l'objet de 25 868 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{6,7} Depuis la dernière évaluation par la Commission du 01/04/2015, la place de ZONEGRAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁶ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], Published date : January 2012, last updated : February 2016.

⁷ Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.

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 01/04/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les crises d'épilepsie sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ZONEGRAN est important.
- ▀ ZONEGRAN est un traitement symptomatique.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ ZONEGRAN n'est recommandé en monothérapie ou en association qu'après échec à d'autres antiépileptiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZONEGRAN reste important dans les indications de l'AMM.

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 :**

Chez l'enfant à partir de 6 ans, les dosages de ZONEGRAN ne sont pas adaptés à l'ajustement de la dose en fonction du poids de l'enfant et aux schémas d'adaptation posologique à l'instauration et à l'arrêt du traitement préconisés dans le RCP.

La mise à disposition d'une solution buvable serait souhaitable notamment chez l'enfant ayant des difficultés de déglutition.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

06 ANNEXE

AMPLIATION	MISE A JOUR	REFERENCE	ANCIENNE VERSION	NOUVELLE VERSION
Juin 2016	23/06/16	MLL FB 250716	<u>Posologie et mode d'administration</u> [...] La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n'ont pas encore été établies. Les données d'études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s'impose donc pour le traitement d'enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg. [...]	<u>Posologie et mode d'administration</u> [...] La sécurité et l'efficacité de Zonegran chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n'ont pas encore été établies. Les données d'études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s'impose donc pour le traitement d'enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg. Il n'est pas toujours possible d'obtenir précisément la dose calculée avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées. Dans ce cas, il est donc recommandé d'arrondir la dose totale de Zonegran à la dose supérieure ou inférieure la plus proche pouvant être obtenue avec les dosages des gélules de Zonegran commercialisées (25 mg, 50 mg et 100 mg). [...]
Janvier 2017	11/04/17	MLL SM110417	<u>Contre-indications</u> : Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients (Cf. <i>Liste des excipients</i>) ou aux sulfamides.	<u>Contre-indications</u> : Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients (Cf. <i>Liste des excipients</i>) ou aux sulfamides. Zonegran contient de l'huile végétale hydrogénée (huile de soja). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.
			<u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> : [...]	<u>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> : [...] <u>Myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle</u> Un syndrome consistant en une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire par fermeture de l'angle a été rapporté chez des patients adultes et pédiatriques recevant le zonisamide. Les symptômes comprennent l'apparition subite d'une baisse d'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. L'examen ophtalmologique peut montrer une myopie, une chambre antérieure peu profonde, une hyperémie (rougeur) oculaire et une augmentation de la pression intra-oculaire. Ce syndrome peut être associé à un épanchement supraciliaire entraînant le déplacement vers l'avant du cristallin et de l'iris, avec glaucome secondaire par fermeture de l'angle. Les symptômes peuvent survenir dans les quelques heures à quelques

			semaines suivant l'instauration du traitement. La conduite à tenir inclut l'arrêt du traitement par le zonisamide le plus rapidement possible selon le jugement du médecin traitant et des mesures appropriées pour diminuer la pression intra-oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'hypertonie oculaire, quelque soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves, y compris une perte de vision permanente. La prudence s'impose lors du traitement par le zonisamide chez des patients ayant des antécédents d'affections oculaire. [...] Effets indésirables [...] Tableau 4. Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les études cliniques du traitement en association et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation : <table> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)</th><th>Très fréquents</th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquents</th><th>Très rares</th></tr> <tr> <td>[...]</td><td></td><td></td><td>.....</td><td></td></tr> <tr> <td>Affections oculaires</td><td>Diplopie</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>[...]</td><td></td><td></td><td></td><td>.....</td></tr> </table> Des cas isolés de mort subite inexpliquée chez des patients épileptiques (SUDEP: <i>Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients</i>) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran. [...]	Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares	[...]					Affections oculaires	Diplopie				[...]					semaines suivant l'instauration du traitement. La conduite à tenir inclut l'arrêt du traitement par le zonisamide le plus rapidement possible selon le jugement du médecin traitant et des mesures appropriées pour diminuer la pression intra-oculaire. Si elle n'est pas traitée, l'hypertonie oculaire, quelque soit l'étiologie, peut entraîner des séquelles graves, y compris une perte de vision permanente. La prudence s'impose lors du traitement par le zonisamide chez des patients ayant des antécédents d'affections oculaire. [...] Effets indésirables [...] Tableau 4. Effets indésirables associés à Zonegran rapportés dans les études cliniques du traitement en association et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation : <table> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)</th><th>Très fréquents</th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquents</th><th>Très rares</th></tr> <tr> <td>[...]</td><td></td><td></td><td>.....</td><td></td></tr> <tr> <td>Affections oculaires</td><td>Diplopie</td><td></td><td></td><td>Glaucome par fermeture de l'angle Douleur oculaire Myopie Vision floue Baisse d'acuité visuelle</td></tr> <tr> <td>[...]</td><td></td><td></td><td></td><td>.....</td></tr> </table> Des cas isolés de mort subite inexpliquée chez des patients épileptiques (SUDEP: <i>Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients</i>) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran. [...]	Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares	[...]					Affections oculaires	Diplopie			Glaucome par fermeture de l'angle Douleur oculaire Myopie Vision floue Baisse d'acuité visuelle	[...]				
Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares																																								
[...]																																												
Affections oculaires	Diplopie																																											
[...]																																												
Classe de systèmes d'organes (Terminologie MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Très rares																																								
[...]																																												
Affections oculaires	Diplopie			Glaucome par fermeture de l'angle Douleur oculaire Myopie Vision floue Baisse d'acuité visuelle																																								
[...]																																												