

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

zonisamide

**ZONISAMIDE NEURAXPHARM
200 mg et 300 mg,****comprimé sécable**

Mise à disposition d'un hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- Epilepsie
- Adulte et enfant (≥ 6 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement :

- En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes 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 âgés de 6 ans et plus.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence ZONEGRAN (zonisamide) 100 mg, gélule.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, indiquées dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire :

- En monothérapie, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée,
- En association chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

Le zonisamide est un antiépileptique dérivé du benzisoxazole. Sa structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques.

ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) selon une procédure décentralisée le 27 juillet 2022.

Ces spécialités sont des hybrides de la spécialité de référence ZONEGRAN (zonisamide) 100 mg, gélule (laboratoire AMDIPHARM Ltd). **Ces spécialités diffèrent par leur dosage.**

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 19 juillet 2017¹, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par la spécialité ZONEGRAN (zonisamide) 100 mg, gélule, restait important dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, et en association chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

Il s'agit également de compléments de gamme des présentations génériques ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé sécable, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les mêmes indications².

2. Indications

« ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée (voir rubrique 5.1 du RCP),
- En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus. »

¹ Avis de la Commission de la Transparence de ZONEGRAN (zonisamide) du 19/07/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15997_ZONEGRAN_PIS_RI_Avis2_CT15997.pdf (consulté en ligne le 28/03/2023).

² Journal Officiel. Arrêté du 07/03/2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités et divers services publics.

3. Comparateurs cliniquement pertinents

3.1 En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les spécialités ZONEGRAN (zonisamide), les spécialités génériques ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé sécable. Les autres comparateurs cliniquement pertinents sont la spécialité ZEBINIX (acétate d'eslicarbazépine) 800 mg, comprimé, ainsi que les CCP identifiés pour la spécialité ZEBINIX (cf. avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018)³.

A noter que les spécialités APAROXAL 100 mg, comprimé sécable (phénobarbital, laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT) et KANEURON 5,4%, solution buvable en gouttes (phénobarbital, laboratoire SERB) ont leur AMM abrogées depuis le 27/10/2015 et le 24/10/2019, respectivement.

3.2 En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités ZONEGRAN (zonisamide), les spécialités génériques ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé sécable, ainsi que les spécialités citées dans le tableau 1 ci-dessous ayant la même indication.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Adulte				
Spécialités à base de zonisamide				
ZONEGRAN (zonisamide) Eisai et ses génériques	En association chez les adultes dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet
ZONISAMIDE NEURAXPHARM 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé sécable (zonisamide) Neuraxpharm France		Sans objet	Sans objet	Sans objet

³ Avis de la Commission de la Transparence de ZEBINIX (acétate d'eslicarbazépine) du 19/09/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16798_ZEBINIX_PIS_EI_AVIS2_CT16798.pdf (consulté en ligne le 28/03/2023).

Autres spécialités

ONTOZRY (cénobamate) Angelini Pharma S.P.A	Chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	08/09/2021 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge
GABITRIL (tiagabine) Teva Pharma	Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.	20/01/2016 (RI)	Modéré	Sans objet
LIKOZAM (clobazam) Taw Pharma	En association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes [...], lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire.	21/09/2016 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge
SABRIL (vigabatrine) Sanofi-Aventis	En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet
URBANYL (clobazam) Sanofi-Aventis	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte : Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet
DEPAKINE DEPAKINE CHRONO MICROPAKINE LP (valproate de sodium) Sanofi-Aventis Et leurs génériques		08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet
DI-HYDAN (phénytoïne) Efsciens Limited		04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet
EPITOMAX (topiramate) Janssen-Cilag Et ses génériques	En association aux autres antiépileptiques chez [...] l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
GARDENAL (phénobarbital) Sanofi-Aventis Et son générique	Chez l'adulte : [...], soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
ALEPSAL (phénobarbital) Teopharma Et son générique				
RIVOTRIL (clonazépam) Roche		05/07/2017 (RI)	Important (formes injectable et buvable) Modéré (forme comprimé)	Sans objet

LAMICTAL (lamotrigine) GlaxoSmithKline et ses génériques	Adultes : Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet
TEGRETOL (carbamazépine) Novartis Pharma et ses génériques		13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
VIMPAT (lacosamide) UCB Pharma et ses génériques	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte [...] présentant une épilepsie.	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet
KEPPRA (lévétiracétam) UCB Pharma et ses génériques		17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet
ZEBINIX (eslicarbazépine) Eisai	En association chez les adultes dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	08/02/2017 (RI)	Important	Sans objet
TRILEPTAL (oxcarbazépine) Novartis Pharma et ses génériques		20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet
MYSOLINE (primidone) Serb		07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet
NEURONTIN (gabapentine) Pfizer Et ses génériques		18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet
LYRICA (prégabaline) Pfizer et ses génériques		03/05/2017 (RI)	Important	Sans objet
FYCOMPA (pérampanel) Eisai		15/05/2019 (RI)	Important	Sans objet
BRIVIACT (brivaracétam) UCB Pharma SA		20/07/2016 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres antiépileptiques

Enfant (≥ 6 ans) et adolescent

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les spécialités BRIVIACT (brivaracétam) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2022⁴) et les spécialités BRIVIACT (brivaracétam, laboratoire UCB PHARMA SA), elles-mêmes.

⁴ Avis de la Commission de la Transparence de BRIVIACT (brivaracétam) du 14/12/2022. Disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20014_BRIVIACT_pediatrique_adolescent_enfant_PIS_EI_AvisDef_CT20014.pdf (consulté le 28/03/2023).

4. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

4.1 Service Médical Rendu

4.1.1 En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée

- Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des 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. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.
- Les spécialités ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, sont des médicaments à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée, en monothérapie.

Intérêt de santé publique

ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, est important en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée et aux posologies de l'AMM.

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

4.1.2 En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus

- La répétition des crises d'épilepsie peut avoir des conséquences directes à type de traumatisme grave, peut entraîner à moyen et à long termes des troubles psychologiques et une altération marquée de la qualité de vie, et peut avoir des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socio-professionnelle des patients.

- ➔ Les spécialités ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, sont des médicaments à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus, en association.

Intérêt de santé publique

ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, est important en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus, et aux posologies de l'AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé : 65%**

4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des hybrides qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence ZONEGRAN (zonisamide) 100 mg, gélule, ainsi qu'aux autres spécialités déjà inscrites.

4.3 Population cible

4.3.1 En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée

L'introduction des spécialités ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, en monothérapie, n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 19 septembre 2018 de la spécialité ZEBINIX⁵).

⁵ Avis de la Commission de la Transparence de ZEBINIX (acétate d'eslicarbazépine) du 19/09/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16798_ZEBINIX_PIS_EI_AVIS2_CT16798.pdf (consulté en ligne le 28/03/2023).

4.3.2 En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus

Chez l'adulte, l'introduction des spécialités ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, en association, n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 de la spécialité BRIVIACT⁶).

Chez l'enfant et l'adolescent, l'introduction des spécialités ZONISAMIDE NEURAXPHARM (zonisamide) 200 mg et 300 mg, comprimé sécable, dans la stratégie thérapeutique du traitement en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus, en association, n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2022 de la spécialité BRIVIACT⁷).

5. Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Ces spécialités sont des compléments de gamme des présentations génériques de ZONISAMIDE NEURAXPHARMA (zonisamide) 25 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé sécable, plus adaptées pour les ajustements posologiques nécessaires en instauration de traitement.

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

⁶ Avis de la Commission de la Transparence de BRIVIACT (brivaracétam) du 20/07/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15170_BRIVIACT_PIC_INS_Avis2_CT15170.pdf (consulté en ligne le 30/03/2023).

⁷ Avis de la Commission de la Transparence de BRIVIACT (brivaracétam) du 14/12/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20014_BRIVIACT_pediatrique_adolescent_enfant_PIS_EI_AvisDef_CT20014.pdf (consulté en ligne le 28/03/2023).

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16 janvier 2023 Date d'examen et d'adoption : 19 avril 2023
Présentations concernées	ZONISAMIDE NEURAXPHARM 200 mg, comprimé sécable – plaquette(s) PVC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 585 6 9) ZONISAMIDE NEURAXPHARM 300 mg, comprimé sécable – plaquette(s) PVC aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 585 9 0)
Demandeur	NEURAXPHARM FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 27/07/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N03AX15

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire