



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

4 mars 2009

**VIMPAT 50 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 14, code CIP : 388 295-7

Boîte de 56, code CIP : 388 296-3

Boîte de 168, code CIP : 573 617-7

**VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 14, code CIP : 388 298-6

Boîte de 56, code CIP : 388 299-2

Boîte de 168, code CIP : 573 618-3

**VIMPAT 150 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 14, code CIP : 388 300-0

Boîte de 56, code CIP : 388 301-7

Boîte de 168, code CIP : 573 620-8

**VIMPAT 200 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 14, code CIP : 388 302-3

Boîte de 56, code CIP : 388 304-6

Boîte de 168, code CIP : 573 621-4

**VIMPAT 15 mg/ml, solution buvable**

Flacon de 200 ml, code CIP 388 307-5

Flacon de 465 ml, code CIP 388 308-1

**VIMPAT 10 mg/ml, solution pour perfusion**

Boîte de 1 flacon, code CIP : 388 309-8

Lacosamide

Code ATC : N03AX18

Liste I

**Laboratoire UCB PHARMA SA**

Date de l'AMM : 29 août 2008 (AMM centralisée)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale (à l'exception des boîtes de 168 et de la solution pour perfusion) et collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Lacosamide

### 1.2. Indication

« VIMPAT est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus. »

### 1.3. Posologie

« VIMPAT doit être administré en deux prises par jour. La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être à nouveau augmentée de 50 mg deux fois par jour chaque semaine, jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

VIMPAT peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Conformément à la pratique clinique actuelle, si VIMPAT doit être interrompu, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (par exemple en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine).

*Voie injectable : Le traitement par Vimpat peut être commencé soit par voie orale soit par administration intraveineuse. La solution pour perfusion est administrée sur une période de 15 à 60 minutes deux fois par jour. Vimpat solution pour perfusion peut être administrée par voie intraveineuse sans dilution. Il est possible de passer de la voie orale à l'administration intraveineuse ou inversement directement sans ajustement posologique. La dose quotidienne totale et l'administration deux fois par jour doivent être maintenues. L'expérience clinique de perfusion de Vimpat effectuée deux fois par jour est d'une durée maximale de cinq jours.*

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [CLCR] >30 ml/mn). Une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLCR ≤ 30ml/mn) et chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. Chez les patients nécessitant une hémodialyse, il est recommandé d'ajouter jusqu'à 50% de la dose quotidienne divisée après la fin de l'hémodialyse. Le traitement des patients en insuffisance rénale terminale doit être mené avec précaution en raison d'une faible expérience clinique et de l'accumulation d'un métabolite sans activité pharmacologique identifiée. Chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale, l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution (cf. RCP).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'augmentation posologique dans cette population de patients doit être effectuée avec précaution en prenant en compte une insuffisance rénale coexistante. Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (cf. RCP).

Utilisation chez le sujet âgé (âgé de plus de 65 ans) : Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. L'expérience avec le lacosamide chez le sujet épileptique âgé

est limitée. Une clairance rénale diminuée associée à l'âge avec une augmentation des niveaux d'AUC doit être prise en compte chez les sujets âgés. (voir « utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale» ci-dessus et RCP).

Utilisation chez l'enfant : Vimpat n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 16 ans, car aucune donnée de tolérance et d'efficacité n'est disponible dans ces tranches d'âge »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

N	:	Système nerveux
N03	:	Antiépileptiques
N03A	:	Antiépileptiques
N03AX	:	Autres antiépileptiques
N03AX18	:	Lacosamide

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

VIMPAT (lacosamide) est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus

Médicaments ayant les mêmes indications que **VIMPAT** « en association, dans le traitement des crises partielles » :

- par voie orale
  - GABITRIL (Tiagabine) à partir de 12 ans
  - LYRICA (Prégabaline), patients adultes,
  - SABRIL (Vigabatrine) indiqué uniquement lorsque les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées,
  - ZONEGRAN (Zonisamide), patients adultes.

Médicaments indiqués dans le traitement des « crises partielles » mais en association et en monothérapie :

- par voie orale :
  - Anti-épileptique de 3<sup>ème</sup> génération :
    - EPITOMAX (Topiramate), en monothérapie après échec d'un traitement antérieur, en association aux autres anti-épileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces,
    - KEPPRA (Lévétiracétam).
    - LAMICTAL (Lamotrigine),
    - NEURONTIN (Gabapentine),
    - TRILEPTAL (Oxcarbazépine).
  - Anti-épileptiques de 2<sup>nd</sup>e génération :
    - DEPAKINE (Valproate de sodium),
    - TEGRETOL (Carbamazépine).
  - Anti-épileptiques de 1<sup>ère</sup> génération :
    - DIHYDAN (Phénytoïne),
    - GARDENAL (Phénobarbital),
    - MYSOLINE (Primidone).
- par voie parentérale :
  - DEPAKINE injectable (Acide valproïque),
  - DILANTIN (Phénytoïne),
  - GARDENAL (Phénobarbital),
  - KEPPRA (Lévétiracétam),
  - PRO-DILANTIN (Phosphénytoïne).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de VIMPAT par voie orale dans les épilepsies partielles, en association à d'autres anti-épileptiques ont été évaluées dans trois études *versus* placebo, randomisées, en double aveugle, pendant 12 semaines.

Leur objectif était de démontrer la supériorité de VIMPAT, en termes de taux de patients répondeurs.

- Etude SP667<sup>1</sup> (phase IIb) : VIMPAT 200 mg/jour, 400 mg/jour et 600 mg/jour versus placebo chez 415 patients adultes,
- Etude SP754 (phase III) : VIMPAT 400 et 600 mg/jour versus placebo chez 402 patients de 16 ans et plus,
- Etude SP755 (phase III) : VIMPAT 200 et 400 mg/jour versus placebo chez 477 patients de 16 ans et plus.

Ces études ont inclus un total de 1 308 patients en échec à au moins deux anti-épileptiques différents.

Trois études de suivi en ouvert (SP615, SP756 et SP774) sont actuellement en cours. Une analyse intermédiaire portant sur ces 3 études réalisée en 2006 a été fournie.

Deux autres études (SP645 et SP658) non détaillées dans cet avis, ont comparé les paramètres cinétiques après l'administration unique de VIMPAT 200 mg en perfusion de 30 minutes et 60 minutes versus VIMPAT 200 mg en comprimés. Les caractéristiques pharmacocinétiques de VIMPAT 200mg en perfusion IV de 30 ou de 60 minutes étaient comparables à l'administration unique per os de VIMPAT 200 mg en comprimé.

#### 3.1.1. Etude SP667

Méthodologie : étude de phase IIb dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité de VIMPAT (200, 400 et 600 mg/jour), administré par voie orale en association à 1 ou 2 anti-épileptiques, par rapport au placebo chez 415 patients avec crises d'épilepsie partielles non contrôlées avec ou sans généralisation secondaire suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 65 ans avec :

- des crises partielles<sup>2</sup> : simples (accompagnées de signes moteurs) et/ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire,
- une persistance des crises depuis au moins deux ans malgré un traitement avec au moins deux anti-épileptiques différents,
- en moyenne quatre crises partielles par 28 jours avec un intervalle libre de crise ne dépassant pas 21 jours au cours des 8 semaines précédant leur inclusion,
- sous traitement par anti-épileptiques ( $\leq 2$ ) stable depuis au moins quatre semaines, associé ou non à un traitement par stimulation du nerf vague.

Traitement :

- VIMPAT 200 mg/j, n=107,
- VIMPAT 400 mg/j, n=107,
- VIMPAT 600 mg/j, n=105,
- Placebo, n=96.

<sup>1</sup> Ben-Menachem E et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007 ;48 :1308-17.

<sup>2</sup> Défini selon la classification internationale des épilepsies partielles de 1981

Tous les patients ont poursuivi leur traitement anti-épileptique (1 à 2 traitements associés) tout au long de l'étude.

Note : La Conférence de consensus ANAES 2004 relative à la « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes » recommande « d'éviter d'utiliser une association de plus de deux antiépileptiques dans le traitement des épilepsies partielles (Grade C) ».

Après la randomisation, les patients ont été inclus dans une phase de titration de 6 semaines au cours de laquelle les doses ont été progressivement augmentées. A l'issue de cette phase, les patients ont été inclus dans une phase de « maintien » du traitement à dose stable pendant 12 semaines. Une phase d'arrêt progressif du traitement ou de réduction à 200 mg/j a été mise en place chez les patients inclus dans la phase de suivi en ouvert.

Critère principal : taux de patients répondeurs, défini par le pourcentage de patients avec une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50% après 12 semaines de traitement<sup>3</sup> (phase de maintien par rapport à l'inclusion).

Critère secondaire, notamment : réduction de la fréquence médiane des crises sur 28 jours

## RESULTATS :

Critère principal : analyse en ITT (cf. tableau 1)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

Les résultats du groupe VIMPAT 600 mg/j ne correspondant pas à une posologie validée par l'AMM, ne seront pas présentés dans cet avis.

Tableau 1 : Taux de répondeurs à 12 semaines de traitement

	Placebo n = 96	VIMPAT 200 mg/jour n = 107	VIMPAT 400 mg/jour n = 107
<b>Taux de répondeurs</b> (réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%)	21,9% (21/96)	<b>32,7%</b> (35/107)	<b>41,1%</b> (44/107)
- Différence versus placebo		10,8%	19,2%
- OR [IC 95%]		1,7 [0,9;3,3]	2,5 [1,3;4,6]
- p versus placebo		NS	< 0,01

Après 12 semaines de traitement, le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe VIMPAT 400 mg/j (41,1%) que dans le groupe placebo (21,9%),  $p < 0,01$ . En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre VIMPAT 200 mg/j et placebo.

Critère secondaire :

La fréquence médiane des crises pendant 28 jours, a été réduite dans le groupe VIMPAT 400 mg/j par rapport au placebo de 28.4% [11,3, 42,2] ( $p=0,0023$ ). En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre VIMPAT 200 mg/j et placebo, réduction des crises de 14,6% [-3,2, 29,4], NS.

<sup>3</sup> Le critère de jugement principal a été analysé de deux façons selon l'autorité d'enregistrement. Pour l'EMA, l'analyse a été réalisée en termes de pourcentage de répondeurs défini par une réduction du nombre de crises d'au moins 50%, critère qui a servi au calcul du nombre de sujets nécessaires. Pour la FDA, l'évaluation s'est faite sur la réduction de la fréquence des crises sur 28 jours. Ce critère a été considéré comme un critère secondaire pour l'EMA.

### 3.1.2. Etudes SP754 et SP755

Méthodologie : études de phase III versus placebo, randomisées, en double aveugle dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité de VIMPAT administré par voie orale, en association à 1 ou 3 anti-épileptiques par rapport au placebo chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles insuffisamment ou non contrôlées, avec ou sans généralisation secondaire suivis pendant 12 semaines.

La méthodologie et l'objectif des ces études étaient identiques à ceux de l'étude SP 667 précitée. Les posologies étudiées et le nombre de traitements anti-épileptiques associés (1 à 3) ont été différents :

#### Traitement :

Etude SP754 : population totale en ITT (n=402)

- VIMPAT 400 mg/j, n=201,
- VIMPAT 600 mg/j, n=97,
- Placebo, n=104.

Etude SP755 : population totale en ITT (n=477)

- VIMPAT 200 mg/j, n=160,
- VIMPAT 400 mg/j, n=158,
- Placebo, n=159.

Tous les patients ont poursuivi leur traitement anti-épileptique (1 à 3 traitements associés) tout au long des études.

Note : La Conférence de consensus ANAES 2004 relative à la « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes » recommande « d'éviter d'utiliser une association de plus de deux antiépileptiques dans le traitement des épilepsies partielles » (Grade C).

Dans ces études, après la randomisation, les patients ont été inclus dans une phase de titration (6 semaines dans l'étude SP754 et 4 semaines dans l'étude SP755) au cours de laquelle les doses ont été progressivement augmentées. A l'issue de cette phase, les patients ont été inclus dans une phase de « maintien » du traitement à dose stable pendant 12 semaines. Une phase d'arrêt progressif du traitement ou de réduction à 200 mg/j a été mise en place chez les patients inclus dans la phase de suivi en ouvert.

Critères d'inclusion : Les critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux de l'étude SP667, avec deux différences principales :

- âge des patients compris entre 16 et 70 ans ;
- sous traitement stable par anti-épileptiques ( $\leq 3$ ) depuis au moins 4 semaines, associé ou non à un traitement par stimulation du nerf vague.

Critère principal : taux de patients répondeurs défini par le pourcentage de patients avec une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50% après 12 semaines de traitement<sup>4</sup> (phase de maintien par rapport à l'inclusion).

Critère secondaire, notamment : réduction de la fréquence médiane des crises sur 28 jours.

---

<sup>4</sup> Le critère de jugement principal a été analysé de deux façons selon l'autorité d'enregistrement. Pour l'EMA, l'analyse a été réalisée en termes de pourcentage de répondeurs défini par une réduction du nombre de crise d'au moins 50%, critère qui a servi au calcul du nombre de sujets nécessaires. Pour la FDA, l'évaluation s'est faite sur la réduction de la fréquence des crises sur 28 jours. Ce critère a été considéré comme un critère secondaire pour l'EMA.

## RESULTATS :

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

*Critère principal* : analyse en ITT (cf. tableau 2)

Les résultats du groupe VIMPAT 600 mg/j ne correspondant pas à une posologie validée par l'AMM, ne seront pas présentés dans cet avis.

Tableau 2 : Taux de répondeurs à 12 semaines de traitement

Pourcentage de patients avec réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%	Placebo	VIMPAT 200 mg/jour	VIMPAT 400 mg/jour
<i>Etude SP 754</i>	n= 104	-	n= 201
- <b>Taux de répondeurs</b> - Différence versus placebo - OR [IC 95%] - p versus placebo	18,3% (19/104)		<b>38,3%</b> (77/201) 20% 2,8 [1,6;5,0] ; p=0,0004.
<i>Etude SP 755</i>	n= 159	n= 160	n= 158
- <b>Taux de répondeurs</b> - Différence versus placebo - OR [IC 95%] - p versus placebo	25,8% (41/159)	<b>35,0%</b> (56/160) 9,2% 1,6 [1,0 ; 2,6] NS	<b>40,5%</b> (64/158) 14,7% 2,0 [1,2 ; 3,2] p=0,006

Dans l'étude SP754, après 12 semaines de traitement, le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe VIMPAT 400 mg/j (38,3%) que dans le groupe placebo (18,3%), p=0,0004.

Dans l'étude SP755, après 12 semaines de traitement, le taux de répondeurs a été plus élevé dans le groupe VIMPAT 400 mg/j (40,5%) que dans le groupe placebo (25,8%), p=0,006. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre VIMPAT 200 mg/j et placebo.

### Critère secondaire :

Dans l'étude SP754, sur une période de 28 jours, la fréquence médiane des crises a été réduite sous VIMPAT 400 mg/j par rapport au placebo : différence de - 21,6% [6,3 ; 34,5], p=0,0078.

Dans l'étude SP755, sur une période de 28 jours, la fréquence médiane des crises a été réduite :

- de 15% [1,4 ; 26,8], p=0.0325, sous VIMPAT 400 mg/j par rapport au placebo
- de 14.4% [2,2 ; 25,1], p=0.0223, sous VIMPAT 200 mg/j par rapport au placebo.

### 3.1.3. Etudes de suivi en ouvert (SP615, SP756 et SP774)

Trois études de suivi en ouvert (SP615, SP756 et SP774) sont actuellement en cours dont les résultats portent sur une analyse intermédiaire réalisée en 2006. Au total, 978 patients ont été inclus. La posologie moyenne de VIMPAT administrée aux patients est de 400 mg/jour.

Après un an de traitement, 80% des patients restent dans l'étude.

Dans l'étude SP615, après 2,5 ans de traitement, le taux de patients restant dans l'étude était de 52%.

Le taux de répondeurs après 6 mois de traitement a été 43,1% dans l'étude SP756 et 47,1% dans l'étude SP774 et de 47,4% dans l'étude SP615 après 1 an de traitement.

### 3.2. Tolérance

Dans ces 3 études, l'analyse de la tolérance a été effectuée sur les 1 308 patients traités par VIMPAT ou placebo pour une durée moyenne d'exposition de 96 jours. Parmi ces patients, 61,9 % du groupe VIMPAT et 35,2 % du groupe placebo ont présenté au moins un effet indésirable généralement d'intensité légère à modérée.

Dans l'étude SP667, 42% (41/97) patients du groupe placebo, 55% (59/107) des patients du groupe VIMPAT 200 mg/j et 59% (64/108) des patients du groupe VIMPAT 400 mg/j ont présenté des effets indésirables ; les plus fréquents ont été :

- vertige : 9/97 patients (9%) dans le groupe placebo versus 23/107 (21%) dans le groupe VIMPAT 200 mg/g versus 24/108 patients (22%) dans le groupe VIMPAT 400 mg/j,
- ataxie : 3/97 (3%) versus 4/107 (4%) versus 12/108 (11%),
- céphalée : 5/97 (5%) versus 9/107 (8%) versus 13/108 (12%),
- nausées : 8/97 (8%) versus 6/107 (6%) versus 15/108 (14%),
- somnolence : 6/97 (6%) versus 8/107 (7%) versus 12/108 (11%),
- diplopie : 1/97 (1%) versus 4/107 (4%) versus 11/108 (10%).

Dans l'étude SP754, 47,1% (49/104) des patients du groupe placebo et 75,5% (154/204) des patients du groupe VIMPAT 400 mg/j ont présenté des effets indésirables ; les plus fréquents ont été :

- diplopie : 3/104 (2,9%) versus 20/204 (9,8%),
- troubles de la vision : 3/104(11%) versus 22/204 (10,8%),
- nausées : 2/104 (1,9%) versus 20/204 (9,8%),
- vertige : 8/104 (7,7%) versus 79/204 (38,7%),
- somnolence : 6/104 (5,8%) versus 18/204 (8,8%).

Dans l'étude SP755, 30,1% (49/163) des patients du groupe placebo, 36,8% (60/163) des patients du groupe VIMPAT 200 mg/j et 47,8% (76/159) des patients du groupe VIMPAT 400 mg/j ont présenté des effets indésirables ; les plus fréquents ont été :

- diplopie : 2/163 (1,2%) versus 12/163 (7,4%) versus 16/159 (10,1%),
- nausées : 2/163(1,2%) versus 8/163 (4,9%) versus 8/159 (5%),
- fatigue : 6/163(3,7%) versus 7/163 (4,3%) versus 9/159 (5,7%),
- vertige : 7/163 (4,3%) versus 16/163 (9,8%) versus 25/159 (15,7%),
- céphalée : 6/163 (3,7%) versus 11/163 (6,7%) versus 9/159 (5,7%).

Au cours de ces trois études, le taux d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables a été de 12,2 % dans le groupe VIMPAT et de 1,6 % dans le groupe placebo. Les vertiges ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

Selon le RCP, « L'utilisation du lacosamide est associée à une augmentation de l'intervalle PR dose-dépendant. Des effets indésirables associés à un allongement de l'espace PR (bloc auriculo-ventriculaire, syncope, bradycardie) peuvent survenir.

Chez les patients épileptiques, le taux d'incidence des blocs auriculo-ventriculaire (AV) du 1er degré rapporté est peu fréquent : respectivement 0,7 % ; 0 % ; 0,5 % et 0 % pour le lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg ou le placebo. Aucun bloc AV du 2e degré ou plus élevé n'a été observé chez les patients traités par le lacosamide.

Le taux d'incidence des syncopes est peu important et n'a montré aucune différence entre les patients épileptiques traités par le lacosamide (0,1 %) et les patients épileptiques recevant le placebo (0,3 %). ». VIMPAT fait l'objet d'un plan de gestion de risque.

Les études SP616 et SP757 ont évalué le profil de tolérance de VIMPAT solution pour perfusion versus VIMPAT comprimé voie orale. Les effets indésirables observés dans ces études et leurs fréquences ont été globalement comparables entre les deux groupes et semblables à ceux observés dans les études SP667, SP754 et SP755 précitées.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de VIMPAT en association à d'autres antiépileptiques (1 à 3) ont été évaluées dans le cadre de 3 études randomisées, contrôlées contre placebo (SP667, SP 754 et SP 755) réalisées chez des patients avec épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire (4 crises mensuelle en moyenne) et une persistance de crises depuis au moins deux ans malgré un traitement avec au moins deux anti-épileptiques différents.

Dans ces trois études, après 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients répondeurs (défini par une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises) a été plus élevé avec VIMPAT 400 mg/j qu'avec placebo. Il est respectivement dans ces études

- 41,1% vs 21,9%, différence 19,2% (OR = 2,5 ; IC95 [1,3;4,6] ; p<0,01).
- 38,3% vs 18,3%, différence 20% (OR = 2,8, IC 95% [1,6;5,0] ; p=0,0004).
- 40,5% vs 25,8%, différence 14,7% (OR 2,0, IC 95% [1,2;3,2] ; p=0,006).

Aucune différence significative n'a été observée entre VIMPAT 200 mg/j et placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été les suivants : nausées, vertiges, diplopies, céphalées, somnolence.

Aucune étude n'est disponible par rapport à un autre antiépileptique.

Aucune étude n'est disponible en monothérapie.

La bioéquivalence entre VIMPAT 200 mg comprimés et VIMPAT 200 mg injectable en perfusion de 30 à 60 minutes a été établie.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'épilepsie est une pathologie grave. 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 terme de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

VIMPAT 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, VIMPAT constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

#### Intérêt de santé publique :

L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie. Elle représente dans son ensemble, un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population de patients souffrant d'épilepsie partielle après échec d'une monothérapie est aussi modéré.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et responsable d'un handicap important.

Au vu des données disponibles (essais versus placebo, amélioration du taux de répondeurs) il n'est pas possible de savoir si VIMPAT permettra d'obtenir un impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie de la population traitée par rapport aux thérapeutiques existantes.

Aussi, il n'est pas possible de savoir si VIMPAT, dans cette indication, répondra au besoin de santé publique identifié.

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 cette spécialité dans cette indication

Le service médical rendu pour ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

En association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus, VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>5,6</sup>

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

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention, en particulier la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur effet bénéfique/risque comparativement à la

<sup>5</sup> Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. ANAES 2004.

<sup>6</sup> Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie. Version du 30/08/2002.

phénytoïne et au phénobarbital (recommandation de grade C). Un traitement à doses optimales par la carbamazépine doit être utilisé au moins une fois dans le cadre de cette monothérapie (accord d'experts). Les autres alternatives thérapeutiques sont la gabapentine, la lamotrigine, et le lévétiracetam.

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. Au moins deux monothérapies différentes doivent être tentées. Dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, la carbamazépine et le valproate de sodium constituent les traitements de référence. L'oxcarbazépine, lamotrigine et la gabapentine sont indiquées en monothérapie de première intention ou en association. Depuis ces recommandations, le lévétiracetam a également obtenu une AMM (2005) en monothérapie de première intention.

L'utilisation d'une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques est déconseillée (Grade C).

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

#### **4.4. Population cible**

La population cible de VIMPAT est représentée par les patients âgés de 16 ans ou plus, avec crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire nécessitant un traitement par antiépileptiques en association.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Le nombre de patients épileptiques adultes en France est estimé entre 350 000 à 400 000<sup>5</sup> ;
- Les crises partielles représentent environ 60% de la totalité des crises d'épilepsie<sup>5, 7</sup>, soient 210 000 à 240 000 patients ;
- L'efficacité de la monothérapie est assurée dans environ 70 à 80% des cas ; ainsi, 20 à 30% des patients seront susceptibles de relever d'un traitement par VIMPAT en association avec d'autres antiépileptiques.

La population cible de VIMPAT peut être estimée entre 42 000 à 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 (boîtes de 14 et 56 comprimés et solution buvable) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour l'ensemble des présentations dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

---

<sup>7</sup> Hauser WA et al. Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996;73:576-86.