

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 octobre 2016*pérampanel***FYCOMPA 2 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 7 (CIP : 34009 267 760 0 8)

Boîte de 28 (CIP : 34009 268 447 4 5)

FYCOMPA 4 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 762 3 7)

FYCOMPA 6 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 765 2 7)

FYCOMPA 8 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 767 5 6)

FYCOMPA 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 769 8 5)

FYCOMPA 12 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 771 2 8)

Laboratoire EISAI SAS

Code ATC	N03AX22 (antiépileptique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Fycompa est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique. »

SMR	Important.
ISP	FYCOMPA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, en association à d'autres antiépileptiques.
ASMR	Compte tenu de l'absence de comparaison du pérampanel avec les autres médicaments antiépileptiques disponibles dans l'indication, FYCOMPA en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques, dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités FYCOMPA, en association à d'autres antiépileptiques, représentent une alternative supplémentaire dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 juillet 2012 Extension d'indication : 22 juin 2015 Plan de gestion de risques avec plan de pharmacovigilance comprenant plusieurs études complémentaires dans la population pédiatrique, et sur la sécurité à long terme (voir rubrique « 8.4 Programme d'études »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N Système nerveux N03 Antiépileptique N03A Antiépileptique N03AX Autre antiépileptique N03AX22 pérampanel

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de FYCOMPA, à base de pérampanel, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, en association à d'autres antiépileptiques.

Les spécialités FYCOMPA ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la commission de la Transparence le 24 juillet 2013, dans l'indication du traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association. La Commission a estimé que le service médical rendu de ces spécialités était important et qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antiépileptiques dans cette indication (ASMR V).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie.

Fycompa est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Adultes et adolescents

La dose de Fycompa doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque.

Le pérampanel doit être pris par voie orale, une fois par jour au coucher.

Crises d'épilepsie partielles

[...]

Crises généralisées tonico-cloniques primaires

Le pérampanel est efficace à une dose allant jusqu'à 8 mg/jour dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires.

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose de 12 mg/jour, qui peut être efficace chez certains patients (voir rubrique 4.4 du RCP). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5 du RCP), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5 du RCP), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

A l'arrêt du traitement, la dose de Fycompa doit être réduite progressivement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une seule dose oubliée : compte tenu de la demi-vie longue du pérampanel, le patient doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.

En cas d'oubli de plus d'une dose pendant une période continue de moins de cinq demi-vies (3 semaines pour les patients ne recevant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel, 1 semaine pour les autres patients (voir rubrique 4.5 du RCP)), il convient d'envisager la reprise du traitement à la dernière dose administrée.

Si un patient a arrêté le pérampanel pendant une période continue de plus de 5 demi-vies, il est conseillé de suivre les recommandations d'instauration du traitement initial indiquées ci-dessus.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Les études cliniques de Fycompa dans l'épilepsie n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. L'analyse des données de sécurité de 905 patients âgés traités par le pérampanel (dans le cadre d'études en double insu menées dans des indications autres que l'épilepsie) n'a mis en évidence aucune différence du profil de sécurité en fonction de l'âge. Couplés à l'absence de différence d'exposition au pérampanel liée à l'âge, ces résultats indiquent qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise. Le pérampanel doit malgré tout être utilisé avec précaution chez les sujets âgés, en raison des interactions médicamenteuses éventuelles chez des patients polymédiqués (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement peut être instauré à la dose de 2 mg. La dose doit être augmentée par paliers de 2 mg à intervalles d'au moins 2 semaines, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose de pérampanel ne doit pas dépasser 8 mg.

Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du pérampanel chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'épilepsie se caractérise par la survenue de crises d'épilepsie spontanées. La prévalence de l'épilepsie est de 0,6 à 0,7 % de la population en France et dans 75 % des cas, la maladie s'est installée avant 18 ans¹. La maladie et les comorbidités fréquemment associées peuvent entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes et les états de mal épileptique peuvent compliquer l'évolution et menacer la vie.

On distingue les crises partielles des crises généralisées. Les crises partielles impliquent initialement une région limitée du cerveau. Elles sont dites simples ou complexes selon la présence ou non d'une perte de conscience. Les crises partielles peuvent se généraliser lorsqu'elles s'étendent à d'autres régions du cerveau. Les crises généralisées d'emblée sont sustentées par un réseau bilatéral cortico-sous-cortical. Elles peuvent être de différents types : absence, myoclonique, clonique, tonico-clonique, tonique ou atonique. La classification des épilepsies et syndromes épileptiques de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) a récemment un peu modifié la terminologie².

Prise en charge

Les traitements des épilepsies sont, dans la grande majorité des cas, médicamenteux.

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

Les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, dont la qualité de vie peut être fortement altérée, justifient une prise en charge à la fois médicale et médico-sociale.

¹ INSERM (Unité 1106 "Institut de neurosciences des systèmes"), Chauvel P. Epilepsie. Dossier d'information. 2012. Site Inserm : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>. [accédé le 28/04/2016].

² Berg AT et col. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 20 à 30 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes^{3,4}. L'épilepsie pharmaco-résistante aboutit à un sur-risque de décès. Le besoin de nouveaux traitements des épilepsies est persistant en première, deuxième intention ou plus, pour réduire ou arrêter les crises des cas résistants au prix d'effets secondaires maîtrisés.

³ Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC, Adult Epilepsy. Lancet 2006; 367; 1087-1100.

⁴ Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs, challenges, incentives and recent advantages. Neurology, 2007; 6; 793-804

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs du pérampnel dans cette indication sont les autres antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
URBANYL (clozabam) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant <u>de plus de 6 ans</u> : - traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.	Renouv. inscription 20/05/2015	Important	Sans objet.	Oui
APAROXAL (phénobarbital) <i>Pierre Fabre</i> <i>Médicament</i> GARDENAL (phénobarbital) <i>Sanofi-Aventis</i> KANEURON (phénobarbital) <i>Serb</i>	Non	<u>Chez l'adulte et l'enfant</u> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique: - traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques,	Renouv. inscription 19/10/2011	Important	Sans objet.	Oui
DEPAKINE DEPAKINE CHRONO MICROPAKINE LP (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Adulte et enfant : Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. <i>En l'absence d'autres alternatives thérapeutiques chez la fillette et la femme en âge de procréer</i>	Renouv. inscription 08/06/2016	Important	Sans objet.	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Alkopharma Sarl</i>	Non	<u>Chez l'adulte et l'enfant :</u> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique: - traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.	Renouv. inscription 04/12/2013	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
EPITOMAX (topiramate) Janssen-Cilag	Non	En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et 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.	Renouv. inscription 19/03/2014	Important	Sans objet.	Oui
KEPPRA (lévétiracétam) UCB Pharma	Non	En association : dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.	Renouv. inscription 17/04/2013	Important	Sans objet.	Oui
LAMICTAL (lamotrigine) GlaxoSmithKline	Non	<i>Adulte et adolescent de 13 ans et plus :</i> Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques ;	Renouv. inscription 02/10/2013	Important	Sans objet.	Oui
MYSOLINE (primidone) Serb	Non	<i>Chez l'adulte et chez l'enfant</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique: - Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.	Renouv. inscription 15/02/2012	Faible	Sans objet.	Oui
TEGRETOL (carbamazépine) Novartis Pharma	Non	<u>Chez l'adulte et l'enfant :</u> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique: - traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.	Renouv. inscription 09/01/2013	Important	Sans objet.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

La stimulation du nerf vague s'adresse aux enfants ou adultes atteints d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme (EEG)), invalidante et pharmaco-résistante, pour laquelle toutes les combinaisons médicamenteuses antiépileptiques ont échoué et l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été possible.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Outre l'Union Européenne, les spécialités FYCOMPA ont l'AMM en Suisse, aux Etats-Unis, au Japon et au Canada. Elles sont actuellement prises en charge dans les pays mentionnés dans le tableau suivant.

Pays	AMM	Prise en charge
Union Européenne + Norvège et Islande	Oui 22/06/2015	Non Allemagne, Autriche, Bulgarie, Chypre, Croatie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Roumanie
		Oui Grèce, Norvège, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni (Angleterre et Irlande de Nord)
		Evaluation en cours Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Islande, Italie, Luxembourg, Portugal, République Tchèque, Ecosse, Pays De Galles, Slovaquie, Slovénie
Suisse	Evaluation en cours	Evaluation en cours
Etats-Unis	Oui 19/06/2015	Oui
Japon	Evaluation en cours	
Canada	Oui 03/12/2015	Evaluation en cours

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	24 juillet 2013 Inscription
Indication	« FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus. »
SMR (libellé)	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR (libellé)	FYCOMPA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de l'extension d'indication de FYCOMPA repose sur les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III 332⁵ versus placebo, complétée d'une phase de suivi.

09.1 Efficacité : étude 332

9.1.1 Méthodologie

L'objectif principal de l'étude 332, étude de phase III randomisée et en double aveugle, était d'évaluer versus placebo l'efficacité du pérampanel en traitement d'association chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises primaires généralisées tonico-cloniques réfractaires, déjà traités par un à trois médicaments antiépileptiques.

La méthodologie est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de l'étude 332 ayant évalué l'efficacité du pérampanel versus placebo.

Caractéristiques	Etude 332
Date et lieu de l'étude	Juillet 2011 à mai 2014 95 centres dans 16 pays en Europe (dont un centre en France), aux Etats-Unis, en Asie et en Océanie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age \geq 12 ans (\geq 18 ans en Allemagne et $<$ 65 ans en Inde);- Diagnostic clinique de crise primaire généralisée tonico-clonique (PGTC) dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique (associée ou non à d'autres sous-types de crises primaires généralisées) ;- Au moins 3 PGTC pendant la période d'inclusion de 8 semaines ;- EEG de routine \geq 5 ans indiquant une épilepsie généralisée primaire. En cas d'EEG antérieur normal, un nouvel EEG était pratiqué. Si celui-ci était de nouveau normal, les critères suivants étaient requis : présence ou antécédents de crises myocloniques ou d'absence, ou parent de 1^{er} degré atteint de PGTC. ;- Traitement à dose fixe par un à trois antiépileptiques concomitant(s) pendant au moins 30 jours avant l'inclusion dont un seul était un inducteur enzymatique (carbamazépine, oxcarbazépine ou phénytoïne) ;
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Antécédent d'état de mal épileptique dans l'année précédente avec hospitalisation ;- Crises en série au cours desquelles les crises individuelles ne peuvent être dénombrées ;- Antécédents d'idées et d'intentions suicidaires au cours des 6 mois précédents ;- Diagnostic concomitant de crises partielles, de syndrome de Lennox-Gastaut ou de neuropathologie évolutive ;- Si traitement antérieur par felbamate : les patients devaient être sous felbamate depuis au moins 2 ans et avoir reçu une dose stable au cours des 60 jours précédant l'inclusion, et sans antécédents de numération leucocytaire \leq 500/μL, de numération plaquettaire $<$100 000/μL, de bilan hépatique plus de 3 fois supérieur à la limite normale supérieure, ni d'indication d'insuffisance hépatique ou médullaire ;- Si traitement antérieur par vigabatrine : interruption au moins 5 mois avant l'inclusion et absence d'anomalie liée à la vigabatrine au cours d'un examen automatisé du champ visuel ;- Utilisation concomitante d'inducteurs connus du CYP3A (hors carbamazépine, oxcarbazépine et phénytoïne) ou de barbituriques (hormis pour le contrôle des crises) au cours des 30 jours précédant ;- Utilisation intermittente de benzodiazépines de secours à plus de 2 reprises dans les 30 jours précédant.

⁵ French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Pérampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2015;85:950-7.

Caractéristiques	Etude 332
Déroulement de l'étude	<p>Après une phase de pré-inclusion de 12 semaines, les patients ont été randomisés en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe placebo - groupe pérampanel <p>Les patients randomisés ont été inclus dans une phase de titration de 4 semaines pour atteindre la posologie cible de pérampanel de 8 mg/jour, à l'issue de laquelle ils ont poursuivi le traitement en double aveugle pendant 13 semaines.</p> <p>A la fin de la période d'entretien, les patients avaient la possibilité de poursuivre leur traitement au cours d'une phase de suivi d'environ un an.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph LR A[Phase de pré-inclusion 12 semaines] --> B[Phase de titration 4 semaines] B --> C[Phase d'entretien 13 semaines] C --> D[Phase de suivi Plusieurs années] Randomisation[Randomisation : - Groupe placebo - Groupe pérampanel] --> A </pre> </div> <p>Randomisation : - Groupe placebo - Groupe pérampanel</p>
Critère de jugement principal	Critère de l'EMA : Taux de répondeurs à 50%, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises primaires généralisées tonico-cloniques (PGTC) d'au moins 50% pendant 28 jours de traitement lors de la période d'entretien.
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation en pourcentage de la fréquence de survenue des crises PGTC, évaluée par période de 28 jours au cours des périodes de titration et d'entretien par comparaison avec la fréquence initiale (critère principal retenu hors Europe). - Taux de patients libres de crises (PGTC, toutes crises confondues). - Scores de qualité de vie et leur variation en pourcentage par rapport à l'inclusion mesurés à l'aide du questionnaire QOLIE-31-P⁶. - Taux mensuels des hospitalisations, des visites médicales non programmées et des visites aux urgences liées aux crises.
Taille de l'échantillon	<p>En supposant que la variation de la fréquence des PGTC par 28 jours (critère principal hors Europe) est de 60%, un total de 82 patients par groupe serait nécessaire pour mettre en évidence une différence de 30% entre les groupes, sur la base d'un test de Wilcoxon bilatéral avec un risque α de 0,05, et une puissance supérieure à 85%.</p> <p>Cet échantillon devait permettre avec une puissance supérieure à 80% de mettre en évidence une différence de 22% entre les taux de répondeurs (57% dans le groupe pérampanel contre 35% dans le groupe placebo) grâce à un test de χ^2 bilatéral et un risque α de 0,05.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse non hiérarchisée, sur la population en ITT modifiée (patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant des données disponibles concernant les crises). - Analyse du critère principal avec le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par pays avec méthode d'imputation des données manquantes : méthode LOCF - Analyse de sensibilité sur la population per protocole (sous-population des patients sans déviations majeures au protocole, observante à au moins 80 % du traitement et avec un journal de suivi correctement renseigné à au moins 80 %). - Analyse de sensibilité à la demande du CHMP en considérant dans la population ITT comme non-répondeurs les patients ayant arrêté le traitement au cours de la période de titration.

9.1.2 Résultats

Au total, 164 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes dans l'étude 332, dont 162 ont été traités, soit 81 patients dans le groupe placebo et 81 dans le groupe pérampanel.

⁶ L'échelle de qualité de vie QOLIE-31P (Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31) est une adaptation du questionnaire QOLIE-31 ; il se compose de 38 questions regroupées en 7 items : anxiété liée aux crises (5 questions), qualité de vie globale (2 questions), bien-être émotionnel (5 questions), énergie/fatigue (4 questions), fonctions cognitives (6 questions), effets des médicaments (3 questions), fonctions sociales (5 questions), état de santé (1 question). Par un algorithme, le score de chaque item puis le score total est ramené à un score sur 100, un score élevé étant associé à une meilleure qualité de vie.

Caractéristiques des patients et de la maladie

Les caractéristiques des patients ainsi que de la maladie ont été similaires entre les groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de 28 ans et un peu plus de la moitié des patients inclus étaient des femmes. Les patients avaient eu un diagnostic d'épilepsie depuis environ 15 ans en médiane. Le profil des crises épileptiques était similaire entre les groupes avec 40 % de patients qui avaient en plus des crises tonico-cloniques des crises myocloniques, et 51 % des absences.

La majorité des traitements prescrits à l'inclusion étaient des médicaments non inducteurs (plus de 80 %), principalement de la lamotrigine (40 %), de l'acide valproïque (34 %) et du lévétiracétam (30 %).

Exposition au traitement

Le pourcentage de patients ayant terminé la période d'entretien était d'environ 85 %. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été la survenue d'un événement indésirable (6 % dans le groupe placebo et 11 % dans le groupe pérampanel).

La durée médiane de l'exposition était de 17 semaines dans les deux groupes de traitement. Environ 4 % de patients dans le groupe placebo et 3 % de patients dans le groupe pérampanel ont reçu le traitement pendant moins de 4 semaines.

La majorité (95 %) des patients du groupe pérampanel a reçu la dose maximale quotidienne de 8 mg, tous les autres (5 %) patients ayant reçu entre 4 mg/jour et 6 mg/jour.

Résultats d'efficacité

Les résultats, présentés dans le tableau 2, ont montré une différence statistiquement significative entre le pérampanel et le placebo en termes de taux de répondeurs (réduction de 50 % des crises ajustée sur 28 jours), avec 24 % de répondeurs en plus dans le groupe pérampanel par rapport au placebo ($p=0,002$).

Les résultats de l'analyse de sensibilité en per protocole sur ce critère sont similaires avec une différence de 25 % entre les groupes. En considérant les patients ayant arrêté leur traitement au cours de la période de titration comme des non-répondeurs (analyse de sensibilité), la différence entre les groupes sur ce critère était de 22 % ($p=0,006$).

L'analyse des critères de jugement secondaires suggère :

- une différence médiane de réduction de la fréquence des crises PGTC dans le groupe pérampanel de l'ordre de 31 % par rapport au groupe placebo soit une crise en médiane sur 28 jours ;
- un pourcentage de patients libres de crises de tout type de 24 % dans le groupe pérampanel et de 5 % dans le groupe placebo ;

Tableau 2. Résultats d'efficacité du pérampanel versus placebo sur les critères de jugement sur 17 semaines de traitement. Population en ITT modifiée.

Groupes de traitement	Placebo N=81	Pérampanel N=81
Critères de jugement principaux		
Répondeurs à 50 % (critère EMA), <i>n</i> (%)	32 (39,5)	52 (64,2)
<i>p</i>		0,002
Critères de jugement secondaires		
Fréquence de crises PGTC ajustée sur 28 jours (critère FDA), médiane (<i>min-max</i>)		
Sur la période d'observation,	2,6 (1,0-11,7)	2,6 (1,4-18,5)
Sur la période de traitement (titration et entretien)	1,6 (0,0-39,1)	0,7 (0-22,8)
Pourcentage de réduction versus placebo [IC95%]		-30,8 [-45,5;15,2]
Patients libres de tout type de crises, <i>n</i> (%)*	4 (4,9)	19 (23,5)

* résultats fournis sur la phase d'entretien de 13 semaines

Qualité de vie

La qualité de vie, évaluée via le questionnaire QOLIE-31-P a montré une amélioration du score total de 2 points en moyenne sur 100, dans le groupe placebo et 5 points dans le groupe pérampanel à 17 semaines. Cette évaluation a été réalisée sur moins de 60 % des patients inclus.

Organisation des soins

Environ 12 % des patients du groupe placebo ont rapporté une visite aux urgences pendant les 17 semaines de traitement contre 2,5 % du groupe pérampanel. Le pourcentage de patients ayant eu une consultation non programmée a été de 4,9 % dans le groupe placebo et de 6,2 % dans le groupe pérampanel.

9.1.3 Etude de suivi en ouvert

A l'issue de la phase d'entretien de l'étude 332, les patients ayant terminé les différentes phases de l'étude avaient la possibilité d'être inclus dans une phase de suivi en ouvert d'une période d'environ 4 ans. Cette étude a débuté en juillet 2011 et les résultats fournis pour l'évaluation proviennent d'un rapport intermédiaire sur les données disponibles au 1^{er} mars 2014.

Cette étude de suivi s'est déroulée en deux phases :

- une première phase constituée d'une période de conversion en simple aveugle de six semaines durant laquelle tous les patients étaient traités par pérampanel, et d'une période d'entretien en ouvert de 32 semaines,
- une deuxième phase d'entretien en ouvert de 132 semaines durant laquelle les patients poursuivaient leur traitement par pérampanel.

Au total, 140 patients ont terminé la phase d'entretien de l'étude 332, et 138 d'entre eux ont été inclus dans l'étude de suivi.

Les résultats d'efficacité suggèrent un taux de répondeurs pour les PGTC entre 69 et 71 % entre les semaines 14 et 39, en faisant l'hypothèse d'une non-réponse en cas de donnée manquante. Considérant le nombre de données manquantes au-delà de la semaine 39, les résultats ne sont pas pris en compte.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude 332

Au total, 81 patients ont reçu du pérampanel dans l'étude 332 et 82 un placebo. La durée médiane d'exposition au traitement était de 17 semaines dans les deux groupes.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable a été de 83 % dans le groupe pérampanel et de 72 % dans le groupe placebo.

Cet évènement indésirable a été imputé au traitement pour 45 % des patients du groupe placebo (n=37) et 69 % des patients du groupe pérampanel (n=56) ; il s'agissait principalement de :

- vertige (2,5 % dans le groupe placebo versus 7,3 % dans le groupe pérampanel), et étourdissement (6,1 % versus 29,6 %),
- fatigue (2,4 % versus 11,1 %),
- irritabilité (1,2 % versus 8,6 %).

La majorité des évènements indésirables a été jugée d'intensité légère à modérée dans les deux groupes de traitement.

Le pourcentage de patients chez qui la survenue d'un évènement indésirable a entraîné l'arrêt du traitement était de 6,1% dans le groupe placebo et de 11,1% dans le groupe pérampanel.

Le pourcentage d'évènements indésirables graves a été de 8,5 % dans le groupe placebo et de 7,4 % dans le groupe pérampanel.

Deux décès, non imputés au traitement, ont été enregistrés au cours de l'étude, un dans chaque groupe.

9.2.2 Données issues de la phase de suivi en ouvert

Les résultats de tolérance retrouvés lors de la phase de suivi (traitement de tous les patients par pérampanel) ont été similaires, après une durée médiane d'exposition de 35 semaines (allant de 1 à 124 semaines). Au total, 81,0 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 8 des 114 patients (7,0 %), les plus fréquents ayant été des convulsions (n=2 ; 1,8 %) et des tentatives de suicide (n=2 ; 1,8 %). Un décès supplémentaire, non imputé au traitement, a été rapporté sous pérampanel à la suite d'une pancréatite aiguë, deux mois après la dernière prise de pérampanel.

9.2.3 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission lors de l'inscription de FYCOMPA⁷, la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP a été modifiée avec le renforcement de la mise en garde relative à l'agressivité ayant résulté d'une revue détaillée des données disponibles relatives à ce risque.

09.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de FYCOMPA, en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, repose sur les données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III 332 versus placebo, complétée d'une phase de suivi.

Les résultats de l'étude 332, ayant inclus 164 patients traités pendant 17 semaines, ont montré une différence statistiquement significative entre le pérampanel et le placebo en termes de taux de répondeurs à 50 %, avec un taux de 64,2 % de répondeurs dans le groupe pérampanel et 39,5 % dans le groupe placebo soit une différence absolue d'environ 24 % (p=0,002).

Les données issues de la phase de suivi suggèrent un taux de répondeurs pour les PGTC entre 69 et 71 % entre les semaines 14 et 39.

La qualité de vie, évaluée via le questionnaire QOLIE-31-P a montré une amélioration du score total de 2 points en moyenne sur 100, dans le groupe placebo et 5 points dans le groupe pérampanel à 17 semaines. Cette évaluation a été réalisée sur moins de 60 % des patients inclus.

Environ 12 % des patients du groupe placebo ont rapporté une visite aux urgences pendant les 17 semaines de traitement contre 2,5 % du groupe pérampanel. Le pourcentage de patients ayant eu une consultation non programmée a été de 4,9 % dans le groupe placebo et de 6,2 % dans le groupe pérampanel.

Les données de tolérance de l'étude 332 ne modifient pas le profil de tolérance connu pour FYCOMPA. Pour rappel, le pérampanel expose principalement à un risque d'effets neurologiques (vertiges, risque de chutes) et psychiatriques (irritabilité, agressivité) dont certains peuvent être graves.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, comparées au placebo, il n'est pas attendu d'impact de FYCOMPA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, et sur l'organisation des soins.

⁷ Avis de la Commission du 24 juillet 2013 de FYCOMPA. Inscription.

09.4 Programme d'études

Le programme d'études est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3. Programmes d'études

Type étude	Population évaluée	Objectif de l'étude	Statut de l'étude
Phase II- Etude de suivi en ouvert	≥ 20 ans souffrant de crises d'épilepsie partielles réfractaires, et ayant complété la semaine 10 de l'étude 231	Etudier la sécurité, la tolérance après administration de perampael au long terme (112 semaines)	En cours
Phase III –En double aveugle	12 ans et plus souffrant de crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire	Evaluer l'efficacité et la sécurité du pérampanel administré en association	En cours
Phase IV – Etude observationnelle post-marketing	12 ans et plus souffrant d'épilepsie	Evaluer la sécurité et la tolérance du pérampanel administré en association	En cours
Phase I – En ouvert	Adultes chinois sains	Evaluer la pharmacocinétique du pérampanel après administration unique ou multiple	En suspens
Phase II – En ouvert	≥ 1 mois à <24 mois souffrant d'épilepsie	Evaluer la pharmacocinétique du pérampanel après administration de la suspension orale en association	A venir
Phase II – En ouvert	Patients pédiatriques âgés de 1 mois à 17 ans et souffrant de syndromes épileptiques pédiatriques	Déterminer l'efficacité du pérampanel, suspension orale et comprimés, administrés en association	A venir
Phase II – En ouvert	Patients nouveaux-nés à moins de 28 jours avec des crises d'épilepsie	Explorer la sécurité, la tolérance de la suspension orale de pérampanel administré en association	A venir
Phase III – En double aveugle	Enfants âgés d'au moins 2 ans avec des crises d'épilepsie non contrôlées associées au Syndrome de Lennox-Gastaut	Démontrer la supériorité du pérampanel par rapport au placebo pour réduire les 'drop attacks' pendant 18 semaines de traitement en association	A venir
Phase III – En double aveugle	Patients de 1 mois à moins de 4 ans avec des crises d'épilepsie partielles réfractaires	Evaluer l'efficacité du pérampanel suspension orale administré en association par rapport au placebo	A venir
Phase IV – en double aveugle contre placebo	Patients souffrant des crises d'épilepsie partielles réfractaires et prenant des antiépileptiques inducteurs du pérampanel	Démontrer la supériorité du traitement par pérampanel en association par rapport au placebo pour réduire la fréquence des crises	A venir

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

En l'absence de comparaison à d'autres antiépileptiques, il n'est pas possible de hiérarchiser FYCOMPA utilisé en association à d'autres antiépileptiques, par rapport aux médicaments antiépileptiques existants.

Les spécialités FYCOMPA, en association à d'autres antiépileptiques, représentent une alternative supplémentaire dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les crises d'épilepsie sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie peut à moyen et à long termes entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▶ FYCOMPA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives.
- ▶ Les spécialités FYCOMPA, en association à d'autres antiépileptiques, représentent une alternative supplémentaire dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration pertinente d'un effet sur des critères de santé publique (réduction de la mortalité ou morbidité, amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins) et des incertitudes sur la transposabilité de ces données en pratique réelle, FYCOMPA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, en association à d'autres antiépileptiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FYCOMPA est important dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de comparaison du pérampanel avec les autres médicaments antiépileptiques disponibles dans l'indication, FYCOMPA en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques, dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

011.3 Population cible

La population cible de FYCOMPA correspond aux patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, en échec ou intolérants à deux monothérapies successivement prescrites pour des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires et chez qui une association de traitement antiépileptique est envisagée.

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1000. Après extrapolation à partir des données INSEE au 1^{er} janvier 2016, le nombre de patients âgés de 12 ans et plus (adolescents et adultes) atteints d'épilepsie est estimé entre 284 000 et 398 000⁸.

La fréquence des crises généralisées idiopathiques au sein de l'ensemble des épilepsies serait selon avis d'expert de l'ordre de 15 à 25 %, soit entre 42 600 et 99 500 patients. Des chiffres similaires sont retrouvés dans la littérature^{9,10,11}.

Environ 20 à 30 % des épilepsies de tout type seraient pharmaco-résistantes et nécessiteraient une association de plusieurs antiépileptiques. Selon une étude datant de 2005, ce serait le cas pour 13 % des épilepsies généralisées idiopathiques soit entre 5 500 et 13 000 patients¹². Ces chiffres sont considérés aujourd'hui comme surestimés étant donné la disponibilité croissante de nouveaux antiépileptiques permettant de traiter l'épilepsie pharmacorésistante.

La population cible de FYCOMPA est estimée au maximum à 10 000 patients dans cette indication.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

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

⁸ Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. *Revue de neurologie*. 2004;160:5S22-5S30

⁹ Jallon P et Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:10-4.

¹⁰ Alexandre V, Jr., Capovilla G, Fattore C et al. Characteristics of a large population of patients with refractory epilepsy attending tertiary referral centers in Italy. *Epilepsia* 2010;51:921-5

¹¹ Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie*. *Epilepsia* 2001;42:464-75.

¹² Schmidt D & Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46:858-77.