COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017****lacosamide*****VIMPAT 50mg, comprimé pelliculé**

B/14 (CIP : 34009 388 295 7 0)

B/56 (CIP : 34009 388 296 3 1)

B/56 x 1 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 733 1 4)

VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 388 299 2 1)

B/56 x 1 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 734 8 2)

VIMPAT 150 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 388 301 7 0)

B/56 x 1 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 735 4 3)

VIMPAT 200 mg, comprimé pelliculé

B/56 (CIP : 34009 388 304 6 0)

B/56 x 1 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 736 0 4)

VIMPAT 10 mg/ml, sirop

B/1, flacon de 200 ml (CIP : 34009 221 981 4 9)

VIMPAT 10 mg/ml, solution pour perfusion

B/1, flacon de 20 ml (CIP : 34009 388 309 8 9)

Laboratoire UCB PHARMA SA

Code ATC	N03AX18 (antiépileptique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« VIMPAT est indiqué <u>en monothérapie</u> dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie. »

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la non-infériorité démontrée versus la carbamazépine LP en termes d'efficacité sur le taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois, - de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de lacosamide par rapport aux autres traitements anti épileptiques, <p>la Commission considère que VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p>
ISP	Absence d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VIMPAT en monothérapie est une alternative en traitement de première intention dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.</p> <p>En l'absence de données, le lacosamide ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité manifeste (c'est-à-dire lorsque le bénéfice pour la mère prévaut clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si une femme prévoit une grossesse, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée (cf RCP).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale (en association) : 29/08/2008 Extension d'indication (en monothérapie) : 12/12/2016 (objet du présent avis) Extension d'indication (en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire <u>chez les enfants à partir de 4 ans</u>) : 14/09/2017 (<u>ne faisant pas l'objet du présent avis</u>) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 N Système nerveux N03 Antiépileptique N03A Antiépileptique N03AX Autre antiépileptique N03AX18 lacosamide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités VIMPAT 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 une extension d'indication « en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent présentant une épilepsie. »

Initialement, VIMPAT « était indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus. ». Dans cette indication, VIMPAT avait obtenu un SMR important et une ASMR V lors de son inscription (avis du 4 mars 2009). Lors de son renouvellement d'inscription (avis du 22 juillet 2015), la Commission avait considéré que le SMR restait important dans cette même indication.

Le 14 septembre 2017, VIMPAT a également obtenu une extension d'indication en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans. A la date de cet avis, le laboratoire n'a pas soumis de demande d'inscription dans cette extension d'indication en pédiatrie. Par conséquent cette extension d'indication ne fait pas l'objet du présent avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VIMPAT est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les adultes, les adolescents (16-18 ans)** et les enfants à partir de 4 ans* présentant une épilepsie. »

* à la date de cet avis, le laboratoire n'a pas soumis de demande d'inscription dans cette extension d'indication en pédiatrie

04 POSOLOGIE

Posologie

Le lacosamide doit être administré en deux prises par jour (habituellement une le matin et une le soir).

Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

Si une dose est oubliée, il convient d'indiquer au patient de prendre immédiatement la dose oubliée et ensuite de prendre la dose suivante de lacosamide à l'heure habituelle prévue. Si le patient s'aperçoit de l'oubli dans les 6 heures précédant la prochaine prise, il convient de lui indiquer d'attendre pour prendre la prochaine dose de lacosamide à l'heure habituellement prévue. Les patients ne doivent pas prendre une double dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus et adultes

Le tableau suivant résume la posologie recommandée pour les adolescents et les enfants pesant 50 kg ou plus, et pour les adultes.

	Monothérapie	Traitement en association
Dose initiale	100 mg/jour ou 200 mg/jour	100 mg/jour
Dose de charge unique (si applicable)	200 mg	200 mg
Titration (paliers progressifs)	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine	50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) à intervalle d'une semaine
Dose maximale recommandée	Jusqu'à 600 mg/jour	Jusqu'à 400 mg/jour

Monothérapie

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.

Le traitement peut également être initié à la dose de 100 mg de lacosamide deux fois par jour, en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de réduire le nombre de crises versus les effets indésirables potentiels.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour) jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour (600 mg/jour).

Chez les patients ayant atteint une dose supérieure à 400 mg/jour et ayant besoin d'un médicament antiépileptique supplémentaire, la posologie recommandée en association ci-dessous doit être suivie.

Traitement en association

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 augmentée chaque semaine de 50 mg deux fois par jour (100 mg/jour), jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Instauration du traitement par lacosamide par une dose de charge

Le traitement peut aussi être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivie environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). Les ajustements de dose ultérieurs doivent être effectués en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles, comme indiqué ci-dessus. Une dose de charge peut être administrée lorsque le médecin souhaite obtenir rapidement, pour un patient, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre et l'effet thérapeutique. Elle doit être administrée sous surveillance médicale en tenant compte d'une possible augmentation de l'incidence des effets indésirables affectant le système

nerveux central (voir rubrique 4.8 du RCP). L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée en situation aiguë comme l'état de mal épileptique.

Arrêt du traitement

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

Populations particulières

Sujet âgé (plus de 65 ans)

Aucune réduction posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Chez les sujets âgés, une diminution de la clairance rénale liée à l'âge associée à une augmentation des niveaux d'ASC doit être prise en compte (voir le paragraphe « Insuffisance rénale » ci-dessous et rubrique 5.2 du RCP). Les données cliniques chez le sujet âgé épileptique sont limitées, en particulier à des doses supérieures à 400 mg/jour (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl_{CR}] > 30 ml/min). Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/min) ou présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une posologie maximale de 250 mg par jour est recommandée et l'augmentation posologique doit être effectuée avec précaution. Si une dose de charge est envisagée, une dose initiale de 100 mg devrait être utilisée, suivie par une posologie de 50 mg 2 fois par jour la première semaine. Chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 30$ ml/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal, une réduction de 25 % de la dose maximale est recommandée. Chez tous 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.

Insuffisance hépatique

La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour chez les patients pédiatriques pesant 50 kg ou plus et chez les patients adultes 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. Chez les adolescents et adultes pesant 50 kg ou plus, une dose de charge de 200 mg peut être envisagée, mais la poursuite de l'augmentation posologique (> 200 mg par jour) doit être effectuée avec précaution. Compte-tenu des données relatives à l'adulte, il convient d'appliquer une réduction de dose de 25 % par rapport à la dose maximale chez les patients pédiatriques pesant moins de 50 kg atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Les propriétés pharmacocinétiques du lacosamide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). Le lacosamide ne devrait être administré aux patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices thérapeutiques attendus prévalent sur les risques potentiels. La dose pourrait nécessiter un ajustement en fonction de l'observation attentive de l'activité de la maladie et des effets secondaires potentiels chez le patient.

Population pédiatrique

Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus

La posologie chez les adolescents et chez les enfants pesant 50 kg ou plus est identique à celle chez l'adulte (voir ci-dessus).

Enfants (à partir de 4 ans) et adolescents pesant moins de 50 kg

La dose est définie sur la base de la masse corporelle. Il est par conséquent recommandé de débiter le traitement avec le sirop puis de passer aux comprimés si souhaité.

Monothérapie

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 40 kg, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 40 à moins de 50 kg, une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en monothérapie pour les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 40 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 40 kg et < 50 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour

Traitement en association

La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg/jour et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 4 mg/kg/jour après une semaine.

En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être augmentée chaque semaine de 2 mg/kg/jour. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une réponse optimale. Chez les enfants pesant moins de 20 kg, compte tenu d'une clairance accrue comparée aux adultes, une dose maximale pouvant atteindre 12 mg/kg/jour est recommandée. Chez les enfants pesant de 20 à moins de 30 kg une dose maximale de 10 mg/kg/jour est recommandée et chez les enfants pesant de 30 à moins de 50 kg une dose maximale de 8 mg/kg/jour est recommandée. Cependant, dans les études en ouvert (voir rubrique 4.8 et 5.2 du RCP) une dose allant jusqu'à 12 mg/kg/jour a été utilisée chez un nombre restreint de ces enfants.

Le tableau suivant résume la posologie recommandée en traitement en association pour les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg.

Dose initiale	2 mg/kg/jour
Dose de charge unique	Non recommandée
Titration (paliers progressifs)	2 mg/kg/jour chaque semaine
Dose maximale recommandée chez les patients < 20 kg	Jusqu'à 12 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 20 kg et < 30 kg	Jusqu'à 10 mg/kg/jour
Dose maximale recommandée chez les patients ≥ 30 kg et < 50 kg	Jusqu'à 8 mg/kg/jour

Dose de charge

L'administration d'une dose de charge n'a pas été étudiée chez les enfants. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants pesant moins de 50 kg.

Enfants de moins de 4 ans

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies à ce jour. Il n'y a pas de donnée disponible.

05 BESOIN MEDICAL

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes¹ et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes peuvent engager le pronostic vital. La maladie peut par ailleurs entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

Les crises partielles sont localisées dans une seule région du cerveau, appelée origine focale, et n'en affectent qu'une partie. Elles sont dites simples ou complexes selon que le patient garde ou non son état de conscience. Ces crises d'épilepsie peuvent se généraliser lorsque plusieurs régions du cerveau sont impliquées.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques (AE) est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 30 à 40 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes². C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmacorésistante constitue un sur-risque de décès.

Le diagnostic syndromique d'épilepsie repose à la fois sur l'anamnèse du patient, la réalisation d'un électroencéphalogramme et des examens d'imagerie cérébrale.

Le choix du traitement AE sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique et si celui-ci ne peut être déterminé par le type de crise principal. Ce choix devra tenir compte également des comorbidités, du sexe, de l'âge, du mode de vie et des préférences du patient. Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement.³ Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies.

La plupart des AE adjuvants pour l'épilepsie partielle récents n'ont pas démontré une supériorité en termes d'efficacité par rapports aux AE plus anciens. De plus, les comparaisons directes entre les AE adjuvants n'ont été effectuées que versus placebo.

Même si le profil de tolérance des nouveaux AE est globalement meilleur, ceci n'a pas eu d'impact sur les taux d'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause. Par ailleurs, de nouveaux effets indésirables graves, bien que rares, ont été signalés avec les nouveaux AE. La courte durée des essais cliniques est aussi une limite des données de tolérance disponibles pour ces médicaments.⁴⁵

Au total, le besoin médical dans le traitement de l'épilepsie partielle consiste en la mise à disposition des nouveaux traitements en monothérapie et en adjuvants plus efficaces et mieux tolérés afin de réduire le taux toujours élevé d'épilepsies pharmaco-résistantes. Le besoin médical est partiellement couvert.

¹ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

² Wilcox K.S, Dixon-Salazar T., Sills G.J et al. Issues related to development of new anti-seizure treatments. *Epilepsia*. 2013 ; 54(4): 24–34.

³ NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

⁴ Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52(4):657 :78.

⁵ Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015 ; 84:1705–13

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des autres antiépileptiques indiqués dans le traitement, en monothérapie, des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie. Ces spécialités sont présentées dans le tableau ci-après.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DEPAKINE (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	<i>Adulte et enfant :</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ; - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Alkopharma Sarl</i>	Oui	<i>Adulte et enfant :</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
EPITOMAX (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. - 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. 	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GARDENAL (phénobarbital) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	<i>Adulte et enfant :</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques; - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
KEPPRA (lévétiracétam) <i>UCB Pharma</i>	Oui	En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association : <ul style="list-style-type: none"> - Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie - Dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile - 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. 	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
LAMICTAL (lamotrigine) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	<i>Adulte et adolescent de 13 ans et plus :</i> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques ; - Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. 	02/10/2013 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
MYSOLINE (primidone) <i>Serb</i>	Oui	<i>Adulte et enfant :</i> En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques ; - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. 	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NEURONTIN (gabapentine) <i>Pfizer</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans ; - En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. 	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TEGRETOL (carbamazépine) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	<p><i>Adulte et enfant :</i> En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ; - Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. 	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TRILEPTAL (oxcarbazépine) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
RIVOTRIL (clonazéпам) <i>Roche</i>	Oui	<p><i>Comprimé (adulte et enfant) et solution buvable (enfant) :</i> Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. <p><i>Solution injectable (adulte et enfant) :</i> Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique.</p>	05/07/2017 (RI)	<p>Solution buvable et injectable <i>(adulte et enfant) :</i> important</p> <p>Comprimé <i>(adulte) :</i> modéré</p> <p>Comprimé <i>(enfant) :</i> important</p>	Sans objet.	

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZONEGRAN (zonisamide) <i>Eisai</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents de VIMPAT.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

➤ AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date ¹) / Non / Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne + Norvège, Liechtenstein et Islande	Oui (12/12/2016)	Indication de l'AMM en monothérapie
Suisse	Oui (28/08/2009)	"Vimpat is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in patients with epilepsy aged 16 years and older. Vimpat solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible."
Australie	Oui (08/07/2009)	
Nouvelle-Zélande	Oui (24/09/2009)	
Russie	Oui (16/11/2009)	"Vimpat is indicated in patients 17 years and older with partial-onset seizures as monotherapy or adjunctive therapy. Vimpat solution for infusion is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible."
Etats-Unis	Oui (28/10/2008)	
Canada	Oui (30/09/2010)	"Adults (≥18 years of age): VIMPAT (lacosamide) is indicated as adjunctive therapy in the management of partial-onset seizures in adult patients with epilepsy who are not satisfactorily controlled with conventional therapy. VIMPAT (lacosamide) solution for injection for intravenous use is an alternative when oral administration is temporarily not feasible."
Japon	Oui (04/07/2016)	VIMPAT [®] is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary in adult patients with epilepsy who have not obtained sufficient response to other antiepileptic drugs.

Les données de prise en charge de la gamme des spécialités VIMPAT sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Janvier 2017)	Périmètre identique à l'AMM
Autriche	Evaluation en cours	
Belgique	Non	-
Bulgarie	Non	-
Canada	Evaluation en cours	
Chypre	Non	
Danemark	Oui (Janvier 2017)	Monothérapie de 2ème intention, après un médicament générique
Espagne	Evaluation en cours	
Finlande	Non	-

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Grèce	Oui (Janvier 2017)	Périmètre identique à l'AMM
Hongrie	Oui (Janvier 2017)	Restreint à la 3ème ligne
Irlande	Oui (Janvier 2017)	Périmètre identique à l'AMM
Italie	Evaluation en cours	
Liechtenstein	Non	
Luxembourg	Non	
Norvège	Non	
Pays-Bas	Oui (Janvier 2017)	Périmètre identique à l'AMM
Pologne	Non	
Portugal	Non	
République Tchèque	Non	
Roumanie	Non	
Royaume-Uni	Oui (Janvier 2017)	Pas de recommandations en Ecosse et au Pays de Galles
Slovaquie	Oui (Janvier 2017)	Monothérapie de 2ème intention
Slovénie	Non	
Suède	Oui (Mars 2017)	Périmètre identique à l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni des données cliniques d'efficacité et de tolérance dans l'extension d'indication en monothérapie :

- une étude pivot de phase III (étude SP0993)⁶ de non infériorité ayant comparé lacosamide à la carbamazépine LP chez des patients adolescents (≥ 16 ans) ou adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée et ayant présenté des crises partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques.
- une étude de phase III (étude SP902) comparative versus un groupe contrôle historique chez des patients en conversion au lacosamide en monothérapie⁷
- une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide en monothérapie comparativement à d'autres antiépileptiques en monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsies partielles
- une étude d'utilisation en vie réelle (étude EP0068) du lacosamide en monothérapie
- une étude de tolérance (SP0994), étude d'extension de l'étude SP0993
- une étude de tolérance (SP904), étude d'extension de l'étude SP902

⁶ Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Baulac M. et al. Lancet Neurol. 2017 Jan;16(1):43-54.

⁷ Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: Results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. Wechsler R.T., Li G., French J. et al. Epilepsia, 2014. 55(7):1088-98

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude comparative versus carbamazépine LP dans les épilepsies nouvellement ou récemment diagnostiquées (étude SP0993)

8.1.1.1 Méthode

L'étude SP0993 est une étude de non-infériorité, comparative, randomisée, en double-aveugle versus carbamazépine LP et multicentrique.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide versus carbamazépine LP utilisé en monothérapie pendant au moins un an, chez des adolescents et adultes atteints d'épilepsie partielle ou présentant des crises généralisées tonico-cloniques nouvellement ou récemment diagnostiquées.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude SP0993.

Etude SP0993	
Dates et lieux	Du 27 avril 2011 au 7 août 2015 185 centres dans 29 pays (Australie, Canada, Europe, Japon, Mexique, Philippines, Corée du Sud, Thaïlande et Etats-Unis) dont 4 centres en France
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge supérieur ou égal à 16 ans ; - épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée et ayant présenté des crises partielles non provoquées avec ou sans généralisation secondaire (IA, IB, IC avec origine focale bien caractérisée) ou des crises généralisées tonico-cloniques (sans origine focale claire et sans signes cliniques ou signes à l'EEG d'épilepsie généralisée idiopathique) selon la classification de l'International League Against Epilepsy (ILAE) de 1981 ; - ayant présenté au moins 2 crises non provoquées (séparées d'au moins 48 heures) au cours des 12 mois précédant la visite 1 (visite de screening) dont au moins 1 crise au cours des 3 mois précédant la visite 1. - ayant eu un électroencéphalogramme (EEG) et une tomodensitométrie cérébrale (TDM) ou un examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau au cours des 12 derniers mois.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent ou présence de crises d'un autre type que partielles (IA, IB, IC avec origine focale bien caractérisée) ou d'un autre type que généralisées tonico-cloniques (sans origine focale) (par exemple : crises myocloniques ou absences) ; - antécédent ou présence de crises en cluster (définies comme des crises répétées survenant dans un intervalle de temps <20 minutes) avec reprise de fonction cérébrale entre deux crises ou sans reprise (état de mal épileptique) ; - antécédents, signes cliniques ou observations d'EEG suggérant une épilepsie généralisée idiopathique (IGE) lors de la randomisation ; - antécédent ou présence de pseudo-crisés, troubles de conversion ou autres événements convulsifs non épileptiques pouvant être confondus avec des crises selon l'avis d'expert et/ou sur la base d'un EEG ; - patient ayant déjà été traité (pour toute indication) par lacosamide ou carbamazépine. - patient ayant reçu un traitement antiépileptique (y compris les benzodiazépines) pour l'épilepsie au cours des 6 mois précédant la visite 1* ; - patient traité par phénobarbital ou primidone au cours des 28 jours précédant la visite 1. - atteinte du SNC aiguë ou subaiguë ; - atteinte hépatique (transaminases $\geq 2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ou PAL $\geq 3 \times$ LSN) ou rénale (Clcr < 30ml/min à la visite 1) ; - atteinte cardiaque : anomalies de l'ECG (syndrome sinusal sans stimulateur cardiaque, BAV de deuxième ou de troisième degré), infarctus du myocarde au cours des trois derniers mois, insuffisance cardiaque NYHA de classe III ou IV
Déroulement de l'étude et traitements	<p><u>Traitements étudiés :</u> Les patients ont été randomisés selon un schéma 1 :1 pour recevoir les traitements</p>

administrés	<p>suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lacosamide 200 mg par voie orale deux fois par jour ; - carbamazépine LP 400 mg par voie orale deux fois par jour. <p>La randomisation a été stratifiée selon le nombre de crises survenues au cours des 3 mois précédant la visite 1 de screening (≤ 2 crises ou > 2 crises).</p> <p>Les patients ont suivi plusieurs phases successives de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>une phase de titration avec augmentation de la dose</u> (2 semaines) <u>et stabilisation</u> (1 semaine) à l'issue de laquelle les patients recevaient lacosamide 200mg/j ou carbamazépine LP 400mg/j (Dose 1) - <u>une phase d'évaluation</u> de la dose reçue (6 mois) : <ul style="list-style-type: none"> o si malgré la première dose de traitement reçue (Dose 1) une crise se reproduisait durant cette phase d'évaluation, les patients entraient dans une nouvelle phase de titration avec augmentation de la dose puis de stabilisation afin de recevoir le traitement à une dose plus élevée (Dose 2 : lacosamide 400 mg/j ou carbamazépine LP 800 mg/j) o si malgré la seconde dose de traitement reçue (Dose 2), une crise de reproduisait durant la phase d'évaluation, la dose pouvait être à nouveau augmentée à lacosamide 600 mg/j ou carbamazépine LP 1200 mg/j (Dose 3) selon la même procédure (titration, stabilisation puis évaluation) - <u>une phase d'entretien</u> (6 mois) suite à l'absence de crises pendant la phase d'évaluation. - <u>la fin de la phase d'étude</u> : jusqu'à 7 semaines. Les patients prématurément retirés de l'étude SP0993 avant la fin de la phase d'entretien étaient inclus dans cette phase avec une visite finale et une réduction progressive des doses de lacosamide et carbamazépine LP. <p>En cas de survenue de crise au cours des phases de titration et de stabilisation, le patient continuait à recevoir le traitement jusqu'à la visite prévue à la fin de la phase de stabilisation (aucune sortie de l'étude ou aucune augmentation de la dose n'était prévue).</p> <p>Au cours de la phase d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients ayant présenté une crise sous traitement avec la dose la plus élevée (Dose 3) sortaient de l'étude SP0993 et n'étaient pas éligibles pour l'étude de suivi à long terme SP0994 (cf section 9.2.1.2 de cet avis) ; - les patients ayant présenté une crise sous traitement avec l'une des deux premières doses étudiées (Dose 1 ou 2) sortaient de l'étude SP0993 mais pouvaient entrer dans l'étude SP0994 avec une augmentation de dose à l'entrée dans l'étude. - les patients libres de crises à l'issue de la phase d'entretien, pouvaient entrer dans l'étude SP0994 sans augmentation de la dose <p><u>Adaptation de dose</u> En cas d'intolérance et sur avis de l'investigateur, la dose de traitement pouvait être réduite de 100 mg/jour pour le lacosamide et de 200 mg/jour pour la carbamazépine LP. Une seule réduction de dose était autorisée durant les phases d'évaluation ou d'entretien uniquement pour les patients recevant un traitement aux deux doses les plus élevées (dose 2 ou dose 3)[†].</p> <p><u>Traitements concomitants</u> L'utilisation de benzodiazépines comme traitement de secours pour l'épilepsie était autorisée à une fréquence maximale d'une fois par semaine pendant la participation à l'étude ; une utilisation plus fréquente excluait les sujets de la participation à l'étude.</p> <p>Les AE concomitants étaient autorisés seulement au cours de la phase de fin d'étude. L'ajout ou l'utilisation de tout AE concomitant pendant la période d'étude était interdit hormis en cas de mauvaise tolérance. Tout ajout d'AE concomitant pendant la période d'étude constituait une déviation au protocole.</p>
Critère de jugement principal	Taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose de traitement évaluée
Parmi les critères de	- Taux de patients libres de crises sur une période de 12 mois à la dernière dose de traitement évaluée.

jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Pendant 12 mois de traitement à la dernière dose évaluée pour chaque patient : <ul style="list-style-type: none"> o Délai jusqu'à la première crise ou la sortie d'étude suite à un effet indésirable (EI) ou un manque d'efficacité, o Délai jusqu'à la première crise ou la sortie d'étude quelle qu'en soit la cause. - Pendant 12 mois de traitement depuis l'administration de la 1^{ère} dose : <ul style="list-style-type: none"> o Délai jusqu'à la première crise ou la sortie d'étude suite à un EI ou un manque d'efficacité, o Délai jusqu'à la première crise ou la sortie d'étude quelle qu'en soit la cause, o Délai jusqu'à la première crise quelle qu'en soit la cause, o Délai jusqu'à la sortie d'étude suite à un EI ou un manque d'efficacité.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Avec un risque alpha de 0,05, une puissance de 90% et une marge de non infériorité de – 12% sur le critère de jugement principal, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 439 patients dans chaque groupe de traitement.</p> <p>Les autres hypothèses retenues pour ce calcul ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose évaluée de 60% dans le groupe carbamazépine LP ; - et un taux de déviations majeures au protocole de 0,20.
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Dans chaque groupe, le taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose de traitement évaluée était estimé selon la méthode de Kaplan-Meier - La différence entre les groupes lacosamide et carbamazépine LP et l'intervalle de confiance à 95% correspondant ont été estimés par la méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon le critère de stratification (≤ 2 crises ou > 2 crises). - Analyse de non infériorité pour le critère de jugement principal : <ul style="list-style-type: none"> o la non-infériorité du lacosamide versus carbamazépine LP était établie selon deux conditions successives : <ul style="list-style-type: none"> ▪ si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux groupes était $> -12\%$, correspondant à la marge de non-infériorité pré-spécifiée ▪ et si le rapport relatif (rapport entre la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux groupes et le taux de patients libres de crises dans le groupe carbamazépine LP) était $> -20\%$. o l'analyse de non infériorité se muait en analyse de supériorité si la borne inférieure de l'IC de la différence de taux était supérieure à zéro et le p correspondant du test de supériorité était fourni (test bilatéral avec $\alpha=0,05$). - Les analyses de non-infériorité pour le critère de jugement principal ont été réalisées sur la population per protocole et sur la population FAS. - Il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les groupes pour les critères de jugement secondaires. Seule l'estimation de la différence entre les deux groupes par la méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon le critère de stratification (≤ 2 crises ou > 2 crises) a été réalisée. - Des analyses en sous-groupes du critère de jugement principal étaient prévues au protocole. La non-infériorité n'a été testée que dans deux de ces sous-groupes (« épilepsie partielle ou non classée au diagnostic » et « épilepsie partielle au diagnostic ») mais compte-tenu de leur caractère exploratoire, elles ne seront pas détaillées. - Les patients sortis de l'étude lors de la phase de titration ou de stabilisation étaient censurés à compter du jour 1 de la phase d'évaluation suivante ; les patients sortis de l'étude au cours de la phase d'évaluation étaient censurés dès la dernière dose de médicament pendant cette même phase.

*Les patients ayant reçu un traitement antiépileptique au cours des 6 mois précédant la visite 1 étaient exclus :

- cependant le traitement des crises aiguës et subaiguës d'une durée maximale de 2 semaines était accepté si le traitement avait été arrêté au moins 3 jours avant la randomisation ;
- un traitement antérieur par felbamate ou vigabatrine n'était pas autorisé ;
- les benzodiazépines en traitement de secours de l'épilepsie étaient autorisées à une fréquence maximale d'une fois par semaine si besoin pendant cette période de 6 mois

†Les réductions de dose entraînaient des prises asymétriques, la dose la plus élevée étant alors prise le soir.

8.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 886 patients ont été inclus, randomisés et traités dans l'un des deux groupes de traitement pour suivre la phase de titration. Suite à cette phase de titration, les patients ont suivi les phases d'évaluation et d'entretien dans les deux groupes de traitement définis (cf. tableau 2).

Parmi les 444 patients randomisés et traités dans le groupe lacosamide, 314, 87 et 43 patients ont eu pour dernière dose de traitement 200 mg, 400 mg et 600 mg/j respectivement.

Parmi les 442 patients randomisés et traités dans le groupe carbamazépine LP, 324, 85 et 33 patients ont eu pour dernière dose de traitement 400 mg, 800 mg et 1200 mg/jour respectivement.

Tableau 2. Populations d'analyse selon les dernières doses de traitement évaluées (FAS) et arrêts de traitement

	Groupes		Total N=886 n (%)
	lacosamide N=444 n (%)	carbamazépine LP N=442 n (%)	
Etude compléte			
Patients ayant terminé l'étude	266 (59,9)	264 (59,7)	530 (59,8)
Arrêt prématuré de l'étude	178 (40,1)	178 (40,3)	356 (40,2)
-événements indésirables, n (%)	48 (10,8)	69 (15,6)	117 (13,2)
Patients présents en phase de titration et stabilisation			
Patients ayant terminé la phase de titration et stabilisation, n (%)	410 (92,3)	401 (90,7)	811 (91,5)
Arrêt prématurés de traitement en phase de titration et stabilisation, n (%)	34 (7,7)	41 (9,3)	75 (8,5)
-événements indésirables, n (%)	19 (4,3)	27 (6,1)	46 (5,2)
Patients présents en phase d'évaluation			
Patients ayant terminé la phase d'évaluation, n (%)	410 (92,3)	401 (90,7)	811 (91,5)
Arrêt prématurés de traitement en phase d'évaluation, n (%)	329 (74,1)	311 (70,4)	640 (72,2)
-événements indésirables, n (%)	81 (18,2)	90 (20,4)	171 (19,3)
-événements indésirables, n (%)	24 (5,4)	36 (8,1)	60 (6,8)
Patients présents en phase d'entretien			
Patients ayant terminé la phase d'entretien, n (%)	329 (74,1)	311 (70,4)	640 (72,2)
Arrêt prématurés de traitement en phase d'entretien, n (%)	267 (60,1)	266 (60,2)	533 (60,2)
-événements indésirables, n (%)	62 (14,0)	45 (10,2)	107 (12,1)
-événements indésirables, n (%)	5 (1,1)	6 (1,4)	11 (1,2)
Patients présents en phase de fin d'étude			
Patients ayant terminé la phase de fin d'étude, n (%)	20 (4,5)	14 (3,2)	34 (3,8)
Arrêt prématurés de traitement en phase de fin d'étude, n (%)	19 (4,3)	12 (2,7)	31 (3,5)
-événements indésirables, n (%)	1 (0,2)	2 (0,5)	3 (0,3)
-événements indésirables, n (%)	0	0	0

Le pourcentage d'arrêts de l'étude a été de 40 % dans les deux groupes de traitement avec comme principales causes : la présence d'événements indésirables (11 % dans le groupe lacosamide et 16 % dans le groupe carbamazépine LP), le retrait du consentement (respectivement 10 % et 9 %) et le manque d'efficacité (respectivement 11 % et 7 %).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. Elles figurent dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude SP0993

	Groupe lacosamide N=444	Groupe carbamazépine LP N=442	Total N=886
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	41,9 (17,9)	41,8 (17,2)	41,8 (17,6)
Médiane (min-max)	40,0 [16 ; 87]	41,0 [16 ; 85]	40,0 [16 ; 87]
Répartition par tranches d'âges, n (%)			
12 à < 18 ans	14 (3,2)	11 (2,5)	25 (2,8)
18 à < 65 ans	368 (82,9)	374 (84,6)	742 (83,7)
65 à < 85 ans	60 (13,5)	56 (12,7)	116 (13,1)
≥ 85 ans	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,3)
Age au diagnostic (années)			
Médiane	39,0	41,0	40,0
Q1-Q3	25,0-55,0	26,0-55,0	26,0-55,0
Durée depuis le diagnostic de l'épilepsie (années)			
Médiane	0,08	0,07	0,08
Q1-Q3	0,05-0,13	0,05-0,13	0,05-0,13
Durée depuis la dernière crise (jours)			
Médiane	12,0	10,0	11,0
Q1-Q3	4,0-28,0	5,0-26,0	4,0-27,0
Nombre de crises dans les 3 mois précédant l'inclusion			
Médiane	3,0	2,0	2,0
0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
1	122 (27,5)	104 (23,5)	226 (25,5)
2	99 (22,3)	130 (29,4)	229 (25,8)
3 à 5	105 (23,6)	96 (21,7)	201 (22,7)
≥ 6	118 (26,6)	110 (24,9)	228 (25,7)
Inconnu	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Nombre de crises dans l'année précédant l'inclusion, n (%)			
Médiane	4,0	4,0	4,0
1	2 (0,5)	0	2 (0,2)
2	130 (29,3)	132 (29,9)	262 (29,6)
3 à 5	136 (30,6)	141 (31,9)	277 (31,3)
≥ 6	165 (37,2)	158 (35,7)	323 (36,5)
Inconnu	11 (2,5)	11 (2,5)	22 (2,5)
Types de crises dans l'année précédant l'inclusion, n (%)			
Crises partielles (I)			
403 (90,8)	402 (91,0)	805 (90,9)	
Simples (IA)	119 (26,8)	142 (32,1)	261 (29,5)
Complexes (IB)	210 (47,3)	206 (46,6)	416 (47,0)
Secondairement généralisées (IC)	252 (56,8)	261 (59,0)	513 (57,9)
Crises généralisées (II)			
47 (10,6)	42(9,5)	89 (10,0)	
Myocloniques (IIB)	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Tonico-cloniques (IIE)	47 (10,6)	41 (9,3)	88 (9,9)
Patients ayant eu au moins un traitement AE antérieur, n (%)			
45 (10,1)	37 (8,4)	82 (9,3)	
Patients ayant eu au moins un traitement AE concomitant, n (%)*			
53 (11,9)	52 (11,8)	105 (11,9)	

* Ces traitements incluent les patients ayant initié un traitement épileptique lors de la phase de fin d'étude. Les principaux traitements AE concomitants reçus ont été : le lévétiracétam (5 %), le valproate (1,7 %) et la lamotrigine (1,5 %).

Efficacité sur le critère de jugement principal

La non-infériorité du lacosamide par rapport à la carbamazépine LP a été démontrée sur le critère de jugement principal (borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux groupes >-12% et rapport entre la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les deux groupes et le taux de patients libres de crises dans le groupe carbamazépine LP >-20%), en analyse per protocole et a été confirmée en analyse sur la population FAS (patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de traitement).

Tableau 4. Résultats d'efficacité (population per protocole et FAS)

Population d'analyse	Population FAS		Population per protocole	
	lacosamide N=444	carbamazépine LP N=442	lacosamide N=408	carbamazépine LP N=397
Totalité des patients (critère de jugement principal)				
Taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose de traitement évaluée, % [IC _{95%}] ^a	89,8 [86,8 ; 92,8]	91,1 [88,2 ; 94,0]	91,5 [88,6 ; 94,3]	92,8 [90,0 ; 95,5]
Différence lacosamide vs carbamazépine LP, % [IC _{95%}]	-1,3 [-5,5 ; 2,8]		-1,3 [-5,3 ; 2,7]	
Rapport relatif (%) ^c	-6,0		-5,7	
Patients ayant eu ≤ 2 crises au cours des 3 mois précédant l'inclusion				
Nombre de patients, n	224	224	204	202
Taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose de traitement évaluée, % [IC _{95%}] ^b	94,3 [91,0 ; 97,6]	94,1 [90,8 ; 97,5]	95,4 [92,3 ; 98,5]	95,3 [92,1 ; 98,5]
Patients ayant eu > 2 crises au cours des 3 mois précédant l'inclusion				
Nombre de patients, n	220	218	204	195
Taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose de traitement évaluée, % [IC _{95%}] ^b	85,2 [80,2 ; 90,2]	88,0 [83,3 ; 92,8]	87,4 [82,6 ; 92,2]	90,2 [85,6 ; 94,8]

^a Estimé selon la méthode de Mantel Haenszel.

^b Estimé selon la méthode de Kaplan-Meier.

^c Rapport entre la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence de taux entre les 2 groupes et le taux de patients libres de crises dans le groupe carbamazépine LP.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

En l'absence de méthodologies statistiques définies a priori pour comparer les groupes sur les critères de jugement secondaires, les résultats sont présentés à titre descriptif dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires (population FAS)

	Groupe lacosamide N=444	Groupe carbamazépine LP N=442
Taux de patients libres de crises		
Taux de patients libres de crises sur une période de 12 mois, % (IC_{95%})^a	77,8 [73,4 ; 82,2]	82,7 [78,5 ; 86,8]
Différence, % (IC _{95%})	-4,9 [-10,9 ; 1,1]	
Rapport relatif (%) ^c	-13,2	
Délai jusqu'à la première crise ou la sortie d'étude suite à un effet indésirable (EI) ou un manque d'efficacité sur 12 mois de traitement, (jours)		
A la dernière dose évaluée		
Patients ayant présenté un évènement, n (%)	100 (22,5)	93 (21,0)
Délai médian ^b (jours) [IC _{95%}]	NE	NE
Depuis l'administration de la première dose		
Patients ayant présenté un évènement, n (%)	228 (51,4)	220 (49,8)
Délai médian ^b (jours) [IC _{95%}]	275 [173 ; NE]	271 [181 ; NE]
Délai jusqu'à la première crise ou la sortie d'étude, quelle qu'en soit la cause, (jours)		
A la dernière dose évaluée		
Patients ayant présenté un évènement, n (%)	131 (29,5)	128 (29,0)
Délai médian ^b (jours) [IC _{95%}]	NE	NE
Depuis l'administration de la première dose		
Patients ayant présenté un évènement, n (%)	259 (58,3)	253 (57,2)
Délai médian ^b (jours) [IC _{95%}]	194 [99 ; 275]	189 [116 ; 256]
Délai jusqu'à la première crise		
Patients ayant présenté un évènement, n (%)	208 (46,8)	184 (41,6)
Délai médian depuis l'administration de la première dose ^b (jours) [IC _{95%}]	NE	NE
Délai jusqu'à la sortie d'étude suite à un EI ou un manque d'efficacité		
Patients ayant présenté un évènement, n (%)	81 (18,2)	89 (20,1)
Délai médian depuis l'administration de la première dose ^b (jours) [IC _{95%}]	NE	NE

^a Estimé selon la méthode de Mantel Haenszel.

^b Estimé selon la méthode de Kaplan-Meier.

^c Rapport entre la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence de taux entre les 2 bras et le taux de patients libres de crises dans le bras carbamazépine LP.

8.1.2 Etude de conversion à la monothérapie versus groupe contrôle historique (étude SP902)⁷

L'étude SP902 a été réalisée dans le cadre des recommandations de la FDA (Food and Drug Administration) précisant qu'après avoir démontré leur efficacité en association, les nouveaux traitements AE en monothérapie pouvaient démontrer leur supériorité versus un groupe contrôle historique à partir d'études de référence anciennes où les patients recevaient un traitement AE à une posologie inférieure à la posologie de l'AMM (pseudo-placebo).

En vue d'établir un groupe contrôle historique de référence, une méta-analyse⁸ comprenant 398 patients inclus dans 8 études évaluant la conversion à la monothérapie a été réalisée et soumise à la FDA. Il s'agissait d'études randomisées en double-aveugle, en groupes parallèles (un groupe à dose optimale et un groupe pseudo-placebo) et comportant une phase d'inclusion suivie d'une phase d'entretien (suppression des autres AE puis traitement étudié en monothérapie). Cette méta-analyse a permis de déterminer un taux de sortie pour manque d'efficacité pré-spécifié de 65,3 % pour les patients ayant reçu un pseudo-placebo.

⁸ French JA, Wang S, Warnock B et al. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2010 ; 51 (10) :1936-43.

La FDA a ainsi accepté l'utilisation de ce groupe contrôle historique comme comparateur dans les études cliniques visant à évaluer l'efficacité des AE en monothérapie, lorsque ce traitement avait déjà démontré son efficacité en association.

Méthode

L'étude SP902 est une étude prospective, randomisée, comparative versus un groupe contrôle historique, en double-aveugle et multicentrique.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la conversion au lacosamide en monothérapie chez des patients âgés de 16 à 70 ans atteints de crises partielles d'épilepsie (avec ou sans généralisation secondaire) déjà traités par 1 à 2 autres AE.

Tableau 6. Méthodologie de l'étude SP902.

Etude SP902	
Dates et lieux	L'étude a été réalisée entre août 2007 et décembre 2012 et les patients ont été inclus aux Etats-Unis (dont 78 % des patients), Canada, Europe et Australie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - un traitement par 1 à 2 AE à dose stable pendant au moins 28 jours avant la première visite et pendant la phase d'inclusion ; pour les patients traités par 2 AE, la dose du 2^{ème} AE (utilisé en traitement adjuvant) devait être ≤ 50 % à la dose d'entretien recommandée par le RCP américain à la visite 1 et pendant la phase d'inclusion. - pendant la phase d'inclusion de 8 semaines, les patients devaient présenter : <ul style="list-style-type: none"> o 2 crises partielles (IA, IB ou IC) au minimum sur 28 jours. En cas de crises partielles simples, seules celles avec des signes moteurs (IA1) étaient comptabilisées ; o 40 crises partielles au maximum (IA1, IA2, IA3, IA4, IB, IC) sur 28 jours.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients avec des antécédents de crises épileptiques caractérisées principalement par des auras isolées (crises partielles simples sans signe moteur visible) ; - patients avec des antécédents d'épilepsie généralisée ou de crises inclassables au cours des 12 mois précédant la visite 1 ; - patients avec des antécédents d'état de mal épileptique au cours des 12 mois précédant la visite 1 ; - patients avec des antécédents de crises en cluster* au cours des 8 semaines précédant la visite 1 ou pendant la phase d'inclusion de 8 semaines ; - patients présentant plus de 5 crises, quel qu'en soit le type (incluant les auras isolées), au cours d'une journée pendant la phase d'inclusion de 8 semaines ; - patients présentant une maladie du nœud sinusal sans pacemaker ou un bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont suivi plusieurs phases successives de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase d'inclusion de 8 semaines à l'issue de laquelle les patients étaient randomisés selon un ratio 3 :1 dans l'un des deux groupes de traitement : lacosamide 400 mg/j ou 300 mg/j (groupe pseudo-placebo) - une phase de titration (3 semaines) - une phase d'entretien (16 semaines au total) comprenant une phase d'arrêt des autres traitements AE reçus à l'inclusion (6 semaines) puis une phase sous lacosamide en monothérapie à la dose-cible (10 semaines). - à l'issue de la phase d'entretien, les patients pouvaient inclure l'étude en ouvert de suivi à long terme (SP904) <p><u>Adaptation de la dose</u> : au cours de la phase d'entretien, une réduction de 100 mg de la dose journalière était autorisée dans chaque groupe de traitement en cas d'intolérance.</p>
Critère de jugement principal	Taux de patients sortis de l'étude pour manque d'efficacité dans le groupe lacosamide 400 mg/jour, défini comme le pourcentage de patients ayant atteint au moins l'un des critères de sortie de l'étude au 112 ^{ème} jour (soit 16 semaines) après le début de l'arrêt des anciens traitements AE [†]
Critères de jugement secondaire	<p>Dans le groupe lacosamide 400mg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai jusqu'à la première survenue d'un critère de sortie de l'étude (quel qu'il soit) au cours de la phase d'entretien, - Nombre de patients présentant l'un des critères de sortie de l'étude, ou ayant

Etude SP902

	<p>arrêté le traitement d'étude en raison d'un événement indésirable ou en raison d'un manque d'efficacité,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée du traitement en monothérapie pendant la phase d'entretien, - Variation de l'état de santé globale selon les médecins à la fin de l'étude évaluée par l'échelle CGIC (Clinical Global Impression of Change), - Variation de l'état de santé globale selon les patients à la fin de l'étude évaluée par l'échelle PGIC (Patient's Global Impression of Change), - Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un échantillon de 338 patients dans le groupe lacosamide 400 mg/j devait permettre d'assurer la comparaison du taux de patients sortis d'étude au 112ème jour de la phase d'entretien (estimé par Kaplan-Meier) dans le groupe lacosamide 400 mg/j par rapport au groupe contrôle historique, avec une puissance de 90%. Les hypothèses de base pour ce calcul étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un seuil de significativité de 2,5% (test unilatéral), - un taux de sortie d'étude de 55% pour le groupe lacosamide 400 mg/j et 65,3% pour le groupe contrôle historique, - un taux d'arrêt de l'étude (pour des raisons non liées aux critères de sortie prédéfinis) de 10% durant la phase d'entretien et de 20% durant la phase d'augmentation de la dose.
Analyse statistique	<p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer le taux de patients sortis de l'étude pour manque d'efficacité et l'IC_{95%} correspondant pour le groupe lacosamide 400 mg/j. Une supériorité du lacosamide 400 mg/j était établie si la borne supérieure de l'IC_{95%} du taux de sortie de l'étude était inférieure au taux de sortie pré-spécifié issu de l'étude de contrôle historique de 0,653[†]. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur les critères de jugement secondaires.</p> <p>L'analyse sur le critère de jugement principal a été réalisée sur la population FAS correspondant aux patients ayant terminé la phase de titration et ayant débuté la phase d'entretien avec arrêt des autres AE. Les patients n'ayant pas terminé la phase de titration et n'ayant pas débuté la phase d'entretien avec arrêt des autres AE ont été exclus de la population FAS. La population de tolérance était définie comme tout patient randomisé ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>

* Les crises en clusters étaient définies par des accès de crises qui ne pouvaient pas être comptabilisés, mais qui n'étaient pas considérés comme un état de mal épileptique

† Le patient devait présenter un des critères de sortie de l'étude :

- augmentation de deux fois ou plus de la fréquence moyenne des crises partielles sur 28 jours en comparaison à la fréquence moyenne des crises partielles par mois au cours de la phase d'inclusion.
- augmentation de deux fois ou plus de la fréquence de crises partielles sur 2 jours consécutifs en comparaison à la fréquence la plus élevée de crises partielles sur 2 jours consécutifs observée pendant la phase d'inclusion. Pour les patients ayant présenté une seule crise partielle au maximum sur 2 jours consécutifs pendant la phase d'inclusion, la fréquence de crises partielles sur 2 jours consécutifs devait être ≥ 3 pour être considérée comme un critère de sortie.
- apparition d'une crise généralisée tonico-clonique pour les patients n'en ayant pas présenté au cours des 6 mois précédant la randomisation.
- prolongation ou aggravation de la durée des crises, de leur fréquence, de leur type ou leur profil, considérée comme suffisamment grave par l'investigateur pour entraîner l'arrêt de l'étude.
- état de mal épileptique ou apparition de crises en clusters/sérielles.

‡ Le taux de sortie historique pré-spécifié de 0,653 était fondé sur la limite inférieure de l'IC_{95%} estimé du taux de sortie combiné des patients traités par pseudo-placebo issus de la méta-analyse.

Exposition au traitement

Au total, 426 patients ont été randomisés dans l'étude : 320 dans le groupe lacosamide 400 mg/j et 106 dans le groupe lacosamide 300 mg/j.

Le pourcentage de sorties de l'étude a été de 35 % dans le groupe lacosamide 300 mg/j et 39 % dans le groupe lacosamide 400 mg/j avec comme principales causes : la présence d'évènements indésirables (11% dans le groupe lacosamide 300 mg/j et 16 % dans le groupe lacosamide 400 mg/j), le retrait du consentement (10 % et 9 %) et le manque d'efficacité (11 % et 7 %).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques principales des patients sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude SP902 (population de tolérance)

	Groupe lacosamide 300 mg/j N=106	Groupe lacosamide 400 mg/j N=319
Age (années)		
Moyenne (écart-type)	41,4 (14,3)	40,4 (12,5)
≤ 18 ans	3 (2,8)	7 (2,2)
> 8-< 65 ans	99 (93,4)	303 (95,0)
≥ 65 ans	4 (3,8)	9 (2,8)
Genre, n (%)		
Homme	56 (52,8)	150 (47,0)
Femme	50 (47,2)	169 (53,0)
Délai depuis le premier diagnostic de l'épilepsie (années)		
Moyenne (écart-type)	18,04 (15,32)	16,86 (13,54)
Min-Max	0,4-66,5	0,1-60,7
Fréquence moyenne des crises par 28 jours pendant la phase d'inclusion		
Médiane	7,00	6,50
Min-Max	2,0-40,0	2,0-39,0
Profil de crises épileptiques antérieures, n (%)		
Crises partielles		
- Simples (IA)	46 (43,4)	155 (48,6)
- Complexes (IB)	90 (84,9)	273 (85,6)
- Secondairement généralisées (IC)	64 (60,4)	223 (69,9)
Crises généralisées d'emblée	0	0
Crises non classées	0	0
Nombre de patients ayant présenté, n (%) :		
- des crises en cluster avant les 8 semaines précédant la visite 1	3 (2,8)	7 (2,2)
- un état de mal épileptique avant les 12 mois précédant la visite 1	2 (1,9)	4 (1,3)
- des crises tonico-cloniques secondairement généralisées au cours des 4 mois précédant la visite 1	41 (38,7)	149 (46,7)
Traitement AE à l'inclusion puis concomitants, n (%)		
1 traitement AE*	106 (100)	319 (100)
2 traitements AE†	30 (38,3)	83 (26,0)

* Les principaux traitements AE concomitants ont été : le lévétiracétam (21 % dans le groupe lacosamide 300mg/j et 23 % dans le groupe lacosamide 400 mg/j), la carbamazépine (20 % dans les deux groupes), la lamotrigine (13 % et 14 %) et la phénytoïne (13 % dans les deux groupes)

† Les principaux second traitements AE concomitants ont été : le lévétiracétam (10 % dans le groupe lacosamide 300mg/j et 21 % dans le groupe lacosamide 400 mg/j), la lamotrigine (20 % et 15 %), le valproate (17 % et 16 %) et la carbamazépine (17 % et 11 %)

Concernant les patients du groupe contrôle historique :

- l'âge moyen était entre 35 et 38 ans et 44 à 75 % des patients étaient des femmes ;
- l'ancienneté moyenne de l'épilepsie n'était précisée que pour 2/8 études ;
- le pourcentage de patients ayant présenté des crises partielles complexes (IB) a été de 83 à 95 % (4/8 études) et le pourcentage de patients ayant présenté des crises secondairement généralisées a été de 19 à 71 % (5/8 études) ;
- les AE concomitants les plus fréquemment reçus ont été la carbamazépine dans 46 à 64 % des cas (5/8 études), soit un pourcentage supérieur à celui de l'étude SP902 (de l'ordre de 20 %), et 17 à 34 % des patients recevaient 2 traitements AE.

Résultats du critère de jugement principal

Le taux de patients sortis de l'étude pour manque d'efficacité au 112^{ème} jour a été de 0,300 (IC_{95%} [0,246 ; 0,355]) dans le groupe lacosamide 400 mg/j (population FAS) suggérant une supériorité du lacosamide 400 mg/j sur le groupe contrôle historique.

8.1.3 Méta-analyse en réseau

Une méta-analyse bayésienne en réseau de comparaisons indirectes a été réalisée et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lacosamide en monothérapie en comparaison à 9 autres AE (carbamazépine LP et LI, zonisamide, lamotrigine, lévétiracétam, gabapentine, phénytoïne, valproate et oxcarbazépine) utilisés en monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie partielles chez les patients âgés de 16 ans et plus. Cette méta-analyse a inclus 12 études cliniques randomisées dont une utilisant le lacosamide (étude SP0993). Les analyses des études retenues ont conclu à des avantages numériques sur le taux de patients libres de crises pour le lacosamide par rapport aux autres AE, cependant, la largeur des intervalles de confiance des comparaisons n'a pas permis de conclure à une différence entre le lacosamide et les autres traitements.

8.1.4 Etude d'utilisation en vie réelle (EP0068)

Méthode

Le laboratoire a fourni les données d'une étude rétrospective sur dossiers, non-interventionnelle, non comparative, multicentrique, sur 25 sites spécialisés dans le traitement de l'épilepsie répartis en Espagne, en Italie et aux Pays-Bas. Le mode de recrutement des centres n'est pas décrit. Le recueil des données (portant sur la période comprise entre février 2009 et avril 2016) a eu lieu de novembre 2015 à juin 2016.

Les patients inclus devaient :

- avoir initié un traitement par lacosamide en monothérapie au moins un an avant le début de la documentation rétrospective ;
- avoir présenté des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire à l'initiation du lacosamide en monothérapie et avoir présenté au moins une crise au cours des 6 mois précédents.
- être âgés de plus de 16 ans au moment de l'initiation du lacosamide en monothérapie

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance sur une durée de 12 mois d'un traitement par lacosamide en monothérapie dans les crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adolescent et l'adulte (> 16 ans).

Le critère de jugement principal évalué a été le taux de rétention sous traitement par lacosamide en monothérapie à 12 mois.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 439 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients inclus était d'environ 51 ans (± 19) et plus de la moitié des patients étaient des femmes (52 %). Environ un tiers des patients (29 %) avaient plus de 65 ans.

La majorité des patients (78 %) recevaient du lacosamide après au moins un traitement antérieur (patients en conversion) et 22 % recevaient du lacosamide en première ligne de traitement.

La durée moyenne depuis le début de l'épilepsie a été de 2 ans (± 5) dans le groupe en première ligne de traitement et 9 ans (± 11) dans le groupe en conversion. A l'inclusion, la fréquence moyenne des crises a été de 3 crises par mois chez les patients traités en première ligne et 2 crises par mois pour les patients en conversion.

Les crises d'épilepsie partielles dans l'année précédant l'inclusion étaient de type partielles complexes IB (54 %), secondairement généralisées IC (40 %) et simples IA (36 %).

Les patients en conversion ont été principalement traités antérieurement par du lévétiracétam (58 %), de la carbamazépine (30 %), de l'acide valproïque (23 %) ou de la lamotrigine (22 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

Après 12 mois de traitement, les données ont été disponibles chez 92,7 % des patients inclus et les taux de patients recevant toujours le lacosamide en monothérapie ont été de 60,2 % (IC_{95%} : [50,5 ; 69,9]) dans le groupe traité en première ligne et 62,5 % (IC_{95%} : [57,3 ; 67,6]) dans le groupe en conversion.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Données issues de l'étude SP0993

La durée médiane d'exposition au traitement était de 385 jours dans les deux groupes. Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) lié au traitement a été de 37 % dans le groupe lacosamide et 46 % dans le groupe carbamazépine LP ; les plus fréquents ont été :

- céphalées : 14 % dans le groupe lacosamide versus 13 % dans le groupe carbamazépine LP
- sensations vertigineuses : 12 % versus 9 %
- fatigue : 7 % versus 10 %
- rhinopharyngite : 6 % versus 7 %
- nausées : 6 % versus 5 %
- somnolence : 5 % versus 9 %

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 7 % dans le groupe lacosamide et 10 % dans le groupe carbamazépine LP. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été les convulsions (0,7 % dans le groupe lacosamide versus 0,5 % dans le groupe carbamazépine LP) et les crises partielles secondairement généralisées (aucune dans le groupe lacosamide versus 0,7 % dans le groupe carbamazépine LP). Les arrêts de traitement pour EI ont été de 11 % dans le groupe lacosamide et 16 % dans le groupe carbamazépine LP. Dans le groupe lacosamide, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été les sensations vertigineuses (n=6 patients), les rash cutanés (n=4 patients) et les augmentations des ASAT (n= 3 patients).

Deux patients sont décédés au cours de l'étude : 1 patient dans le groupe lacosamide à la suite d'une hémorragie sous-arachnoïdienne et 1 patient dans le groupe carbamazépine LP à la suite d'un AVC ischémique. Les deux causes de décès ont été considérées comme non liées au traitement.

8.2.1.2 Données issues de la phase d'extension de l'étude SP0993 (étude SP0994)

Méthode

Les patients inclus dans l'étude SP0994 ont été les patients ayant terminé l'étude SP0993 sans avoir présenté de crise pendant la phase d'entretien ou ayant présenté au moins une crise pendant cette même phase sous l'une des deux premières doses évaluées (dose 1 ou dose 2). Les patients ayant présenté une crise à la dose 3 durant la phase d'évaluation ou d'entretien ne devaient pas être inclus.

Caractéristiques des patients

Au total, 525 patients ont été inclus dans l'étude SP0994 et ont reçu au moins une dose de traitement : 266 dans le groupe lacosamide et 259 dans le groupe carbamazépine LP.

La moyenne d'âge des patients était d'environ 43 ans dans chaque groupe et 45 % des patients étaient des femmes dans chaque groupe. Respectivement 15 % et 14 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans dans le groupe lacosamide et dans le groupe carbamazépine LP.

La durée médiane d'exposition au traitement était de 338 jours dans le groupe lacosamide et 310 jours dans le groupe carbamazépine LP.

Parmi les patients du groupe lacosamide, 197 patients ont reçu une dose 1 (100 à 200 mg/j), 57 patients ont reçu une dose 2 (300 à 400 mg/j) et 25 patients ont reçu une dose 3 (500 à 600 mg/j) pendant au moins un jour durant la période de traitement.

Parmi les patients du groupe carbamazépine LP, 192 patients ont reçu une dose 1 (200 à 400 mg/j), 64 patients ont reçu une dose 2 (600 à 800mg/j) et 11 patients ont reçu une dose 3 (1000 à 1200 mg/j) pendant au moins un jour durant la période de traitement.

Résultats de tolérance

Le pourcentage de patients avec un EI lié au traitement a été de 13 % dans le groupe lacosamide et 12 % dans le groupe carbamazépine LP. Les EI les plus fréquents ont été :

- rhinopharyngite : 5 % dans chaque groupe de traitement
- céphalée : 3 % dans le groupe lacosamide versus 4 % dans le groupe carbamazépine LP
- fatigue : 2 % versus 1 %
- grippe : 2 % dans chaque groupe
- infection urinaire : 2 % dans chaque groupe
- douleurs aux extrémités : 2 % dans chaque groupe

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 8 % dans le groupe lacosamide et 7 % dans le groupe carbamazépine LP. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été la gastroentérite (0 % dans le groupe lacosamide versus 1,2 % dans le groupe carbamazépine LP), les pensées suicidaires (0,4 % versus 0,8 %) et les tentatives de suicide (0 % versus 0,8 %). Les arrêts de traitement pour EI ont été de 4 % dans le groupe lacosamide et 5 % dans le groupe carbamazépine LP. Dans le groupe lacosamide, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement n'ont été présent que pour ≤ 1 patient. Il s'agissait entre autre des idées suicidaires, des troubles de l'humeur avec dépression, des vertiges, des augmentations des enzymes hépatiques, des nausées et des vomissements (n= 1 patient).

Un patient est décédé au cours de l'étude dans le groupe lacosamide pour cause d'insuffisance rénale aiguë et d'adénocarcinome. Le décès a été considéré comme non lié au traitement.

8.2.1.3 Données issues de l'étude SP902 versus cohorte historique et de sa phase d'extension (étude SP904)

Au cours de l'étude SP902, la durée médiane d'exposition au lacosamide était de 134 jours dans le groupe lacosamide 300 mg/j et dans le groupe lacosamide 400 mg/j et les doses moyennes de lacosamide reçue ont été de 287 mg/jour dans le groupe lacosamide 300 mg/j et 362 mg/j dans le groupe lacosamide 400 mg/j.

Les EI rapportés ont été l'ensemble des EI durant les phases de traitement par lacosamide soit les phases de titration et d'entretien (avec phase d'arrêt des autres traitements AE reçus à l'inclusion puis phase sous lacosamide en monothérapie) et de ce fait, ne permettent pas de distinguer les EI associés au lacosamide en monothérapie de ceux associés au lacosamide en association.

Etude d'extension de l'étude SP902 (étude SP904)

Méthode

L'étude SP904 est une étude d'extension multicentrique en ouvert dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance à long terme du lacosamide en monothérapie et en association chez les patients présentant des crises partielles d'épilepsie (avec ou sans généralisation secondaire) ayant préalablement été inclus dans l'étude de conversion en monothérapie (SP902). Les patients inclus dans l'étude SP904 ont été ceux ayant terminé l'étude SP902 ou étant sortis de la phase d'entretien suite à la survenue d'un critère de sortie, et pour lesquels l'investigateur considérait que la poursuite du traitement par lacosamide constituait un bénéfice pour le patient.

A l'entrée dans l'étude SP904, l'investigateur avait la possibilité d'ajuster ou de maintenir la dose de traitement par lacosamide. Les patients du groupe lacosamide 300mg/j pouvaient recevoir un traitement à la dose initiale de 200, 300 ou 400 mg/j tandis que les patients du groupe lacosamide 400 mg/j pouvaient recevoir un traitement à la dose initiale de 300, 400 ou 500 mg/j. Au cours de l'étude, une augmentation de dose de 100 mg/j par semaine était possible jusqu'à la dose maximale de 800 mg/j. Les patients pouvaient également recevoir jusque 2 traitements AE afin d'améliorer la tolérance ou la réduction des crises en cas d'absence de réponse à la dose maximale tolérée de lacosamide en monothérapie.

Caractéristiques des patients

Au total, 322 patients ont été inclus dans l'étude SP904 et ont reçu au moins une dose de traitement.

La moyenne d'âge des patients était d'environ 41 ans dans chaque groupe, 50 % des patients étaient des femmes et 4 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans.

La durée médiane d'exposition au lacosamide en monothérapie était de 587 jours.

La majorité des patients (92 %) ont été exposés au lacosamide en monothérapie sans interruption de traitement depuis l'entrée dans l'étude SP904 pendant au moins 6 mois, 80 % pendant au moins 12 mois, 75 % pendant au moins 18 mois et 67 % pendant au moins 24 mois.

Résultats de tolérance

Les EI ont été rapportés selon le type de traitement par lacosamide (en monothérapie ou en association) à la survenue de l'EI.

Le pourcentage de patients avec un EI lié au traitement a été de 47 % parmi les patients traités par du lacosamide en monothérapie et 44 % parmi les patients traités en association. Les EI les plus fréquents ont été :

- sensations vertigineuses: 18 % parmi ceux traités en monothérapie et 23 % parmi ceux traités en association
- céphalée : 15 % versus 7 %
- infections des voies respiratoires supérieures : 11 % versus 8 %
- nausées : 10 % versus 12 %
- convulsion : 10 % parmi les deux types de traitements
- fatigue : 8 % versus 9 %
- rhinopharyngite : 9 % versus 8 %

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 12 % parmi les patients traités en monothérapie et 15 % parmi les patients traités en association. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été : les convulsions (3 % parmi les patients traités en monothérapie et 6 % parmi les patients traités en association), les syncopes (2 patients parmi ceux traités en monothérapie et un patient parmi ceux traités en association), l'état de mal épileptique (3 patients parmi ceux traités en association et aucun parmi ceux traités en monothérapie) et l'état post-ictal (2 patients parmi ceux traités en association et aucun parmi ceux traités en monothérapie).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 4 % chez les patients traités en monothérapie et 6 % chez les patients traités en association. Les EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été : les convulsions (4 patients parmi ceux traités en monothérapie et 3 patients parmi ceux traités en association), l'état post-ictal (2 patients parmi ceux traités en association et aucun parmi ceux traités en monothérapie) et les pensées suicidaires (1 patients parmi chaque type de traitement)

Deux patients sont décédés d'un arrêt cardiaque et d'un mélanome métastatique parmi les patients traités en monothérapie et 1 patient est décédé d'une mort subite parmi ceux traités en association. Les décès n'ont pas été considérés comme lié au traitement.

8.2.1.4 Données issues de la méta-analyse

Les données issues de la méta-analyse suggèrent :

- des résultats similaires en termes de délai de sortie des patients de l'étude du lacosamide par rapport à la carbamazépine et au lévétiracetam
- un profil de tolérance amélioré dans les arrêts de traitement pour effet indésirable du lacosamide par rapport au lévétiracetam et à la carbamazépine LP. Néanmoins, l'inclusion des patients âgés dans la population étudiée a été considérée comme pouvant être un biais dans l'interprétation de ces résultats.
- un profil de tolérance défavorable de la carbamazépine par rapport au lacosamide (OR = 0,38 ; IC_{95%} [0,10-0,9]) et au lévétiracetam (OR=0,33 ; IC_{95%} [0,06-0,95]) en termes d'événements indésirables graves liés au traitement. La largeur des intervalles de confiance des comparaisons n'a pas permis de conclure à une différence entre le lacosamide, le lévétiracetam, la lamotrigine et la gabapentine.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR n°7 couvrant la période du 1^{er} septembre au 31 août 2015.

Deux signaux de tolérance ont été reportés. Des syndromes de Steven-Johnson et des nécrolyses épidermiques toxiques ont été ajoutés à la section « 4.8. Effets indésirables » du RCP, et la section « 4.9 Surdosage » du RCP a été révisée afin d'intégrer l'observation de convulsions (crises généralisées tonico-cloniques, état de mal épileptique) observées à la suite de surdosages uniques aigus allant de 1000 mg à 12 000 mg de lacosamide.

8.2.3 Données issues du RCP

« Sur la base de l'analyse des données d'un essai clinique de non-infériorité en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine à libération prolongée (LP), les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) avec le lacosamide ont été des céphalées et des sensations vertigineuses. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été de 10,6 % pour les patients traités par lacosamide et 15,6% pour les patients traités par carbamazépine LP.

[...]

Sujet âgé

Dans l'étude en monothérapie comparant le lacosamide à la carbamazépine LP, les types d'effets indésirables liés au lacosamide chez les sujets âgés (≥ 65 ans) semblent être similaires à ceux observés chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence plus élevée (différence $\geq 5\%$) de chute, diarrhée et tremblement a été rapportée chez les patients âgés par rapport aux patients adultes plus jeunes. L'effet indésirable cardiaque le plus fréquemment rapporté chez les personnes âgées par rapport à la population plus jeune a été un bloc AV du premier degré. Cela a été rapporté avec le lacosamide chez 4,8 % (3/62) des patients âgés versus 1,6 % (6/382) des patients adultes plus jeunes. Le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables observés avec le lacosamide a été de 21,0 % (13/62) chez les patients âgés versus 9,2 % (35/382) chez les patients adultes plus jeunes. Ces différences entre les patients âgés et les patients plus jeunes étaient similaires à celles observées dans le groupe du comparateur actif. »

8.2.4 Données issues d'autres sources

Le laboratoire a fourni les données initialement demandées par l'ANSM en janvier 2016 et relatives à l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse :

Données issues des essais cliniques

Au 1er septembre 2015, 38 grossesses avec exposition au lacosamide ont été rapportées au cours du programme de développement clinique. Pour 32 grossesses, l'issue de la grossesse est connue. Pour 24 d'entre elles, l'exposition au lacosamide était maternelle.

Vingt-deux expositions maternelles ont été signalées prospectivement. Les résultats ont été les suivants :

- 13 naissances en vie,
- 6 interruptions volontaires de grossesse,
- 3 avortements spontanés.

Un cas de malformation a été rapporté parmi les naissances en vie chez une mère ayant été exposée à plusieurs médicaments antiépileptiques, dont le lacosamide.

Données post-commercialisation

Au 1er septembre 2015, 240 grossesses avec exposition au lacosamide ont été recensées dont 184 grossesses prospectives. Ce résultat n'incluait ni les cas des registres de grossesse ni ceux signalés lors du développement clinique.

Pour 79 grossesses, l'issue était connue.

Parmi les 77 cas de grossesses avec exposition maternelle dont l'issue de grossesse était connue, ont été rapportées :

- 61 naissances en vie ;
- 8 interruptions volontaires de grossesse dont 4 cas d'anomalies congénitales fœtales ;
- 8 avortements spontanés, avec aucune anomalie congénitale rapportée.

Parmi les naissances en vie, 6 cas d'anomalie congénitale ont été rapportées.

Données issues des registres de grossesse

Registre de grossesses UCB AED (Anti Epileptic Drugs)

Au 30 avril 2015, 6 grossesses avec exposition au lacosamide avaient été inscrites dans le registre de grossesse UCB AED. Quatre de ces 6 grossesses ont été documentées dans le registre et deux patientes ont été perdues de vue. Les 4 grossesses documentées ont conduit à des naissances en vie dont une avec malformation (hydronéphrose légère).

EURAP (European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy)

Au 13 mai 2015, 19 grossesses exposées au lacosamide avaient été inscrites dans ce registre. La plupart de ces grossesses correspondaient à des expositions à plusieurs antiépileptiques (n=17). Parmi ces 19 grossesses, 18 naissances en vie et un avortement spontané ont été rapportés. Deux malformations congénitales majeures (une dysplasie unilatérale de la hanche et un glaucome congénital) ont été rapportées parmi les grossesses exposées à une polythérapie incluant le lacosamide.

NAAPR (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry)

Au 1^{er} janvier 2015, 14 grossesses avec exposition au lacosamide en monothérapie étaient inscrites dans le registre. Aucune malformation majeure n'avait été identifiée chez les nourrissons issus de ces grossesses.

08.3 Données d'efficacité et de tolérance dans l'extension d'indication en monothérapie et en association en pédiatrie

Le laboratoire n'a fourni aucune données dans l'extension d'indication en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans.

08.4 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication « en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie », le laboratoire a fourni :

- une étude de non-infériorité versus la carbamazépine LP (étude SP0993) en double-aveugle évaluant le lacosamide en monothérapie chez les patients présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée avec crises partielles ou crises généralisées tonico-cloniques.
- une étude prospective comparative versus un groupe contrôle historique (étude SP902), en double-aveugle et multicentrique évaluant la conversion au lacosamide en monothérapie chez des patients atteints de crises d'épilepsie partielles (avec ou sans généralisation secondaire) déjà traités par 1 à 2 autres AE.
- une méta-analyse bayésienne en réseau de comparaisons indirectes évaluant l'efficacité et la tolérance du lacosamide en monothérapie en comparaison à 9 autres AE utilisés en monothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.
- une étude rétrospective (EP0068), non-interventionnelle, non comparative et multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance sur une durée de 12 mois d'un traitement par lacosamide en monothérapie dans les crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Au cours de l'étude SP0993, les patients ont été randomisés selon un schéma 1 :1 pour recevoir les traitements suivants : lacosamide 200 mg par voie orale deux fois par jour ou carbamazépine LP 400 mg par voie orale deux fois par jour. Les patients ont suivi plusieurs phases successives de traitement :

- une phase de titration (2 semaines) et stabilisation (1 semaine) à l'issue de laquelle les patients recevaient lacosamide 200mg/j ou carbamazépine LP 400mg/j (Dose 1)

- une phase d'évaluation de la dose reçue (6 mois) au cours de laquelle si une crise se reproduisait, les patients entraient dans une nouvelle phase de titration pour recevoir une dose 2 (lacosamide 400 mg/j ou carbamazépine LP 800 mg/j) ou une dose 3 (lacosamide 600 mg/j ou carbamazépine LP 1200 mg/j) si insuffisamment stabilisés.
- une phase d'entretien (6 mois) suite à l'absence de crises pendant la phase d'évaluation.

Parmi les 444 patients randomisés et traités dans le groupe lacosamide, 314, 87 et 43 patients ont eu pour dernière dose de traitement 200 mg, 400 mg et 600 mg/j respectivement tandis que parmi les 442 patients randomisés et traités dans le groupe carbamazépine LP, 324, 85 et 33 patients ont eu pour dernière dose de traitement 400 mg, 800 mg et 1200 mg/jour respectivement.

Plus de la moitié des patients (57,9 %) ont présenté des crises partielles secondairement généralisées et 9 % des patients avaient reçu au moins un traitement antiépileptique antérieur.

L'étude SP0993 a démontré la non-infériorité du lacosamide par rapport à la carbamazépine LP sur le critère de jugement principal, à savoir sur le taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois à la dernière dose de traitement évaluée, selon les conditions statistiques prédéfinies, en analyse per protocole et confirmée en analyse sur la population FAS : différence de -1,3 (IC_{95%} [-5,3 ; 2,7]) et rapport entre la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence de taux entre les 2 groupes et le taux de patients libres de crises dans le groupe carbamazépine LP de -5,7.

Au cours de l'étude SP902, les patients ont observé une phase d'inclusion (8 semaines) à l'issue de laquelle ils étaient randomisés selon un ratio 3 :1 dans l'un des deux groupes de traitement : lacosamide 400 mg/j ou 300 mg/j (groupe pseudo-placebo), une phase de titration (3 semaines) et une phase d'entretien (16 semaines au total) comprenant une phase d'arrêt des autres traitements AE reçus à l'inclusion (6 semaines) puis une phase sous lacosamide en monothérapie à la dose cible de 400 ou 300 mg/j (10 semaines). Le taux de patients sortis de l'étude pour manque d'efficacité au 112^{ème} jour a été de 0,300 (IC_{95%} [0,246 ; 0,355]) dans le groupe lacosamide 400 mg/j (population FAS) suggérant une supériorité du lacosamide 400 mg/j sur le groupe contrôle historique. Compte-tenu de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients issus du groupe contrôle historique par rapport à ceux du groupe lacosamide 400 mg/j et de la courte durée d'évaluation de l'étude (112 jours), ne permettant pas d'évaluer l'efficacité à moyen terme, ces données sont à interpréter avec précaution.

Les analyses des 12 études retenues dans la méta-analyse bayésienne ont conclu à des avantages numériques sur le taux de patients libres de crises pour le lacosamide par rapport aux autres AE, cependant, la largeur des intervalles de confiance des comparaisons n'a pas permis de conclure à une différence entre le lacosamide et les autres traitements.

Parmi les 439 patients inclus dans l'étude rétrospective EP0068, la majorité (78 %) des patients recevait du lacosamide après au moins un traitement antérieur (patients en conversion) et 22 % recevaient du lacosamide en première ligne de traitement. La durée moyenne depuis le début de l'épilepsie a été de 2 ans (± 5) dans le groupe en première ligne de traitement et 9 ans (± 11) dans le groupe en conversion. Les patients en conversion ont été principalement traités antérieurement par du lévétiracetam (58 %), de la carbamazépine (30 %), de l'acide valproïque (23 %) ou de la lamotrigine (22 %). Après 12 mois de traitement, les données ont été disponibles chez 92,7 % des patients inclus et les taux de patients recevant toujours le lacosamide en monothérapie ont été de 60,2 % (IC_{95%} : [50,5 ; 69,9]) dans le groupe traité en première ligne et 62,5 % (IC_{95%} : [57,3 ; 67,6]) dans le groupe en conversion.

En termes de tolérance, le pourcentage de patients dans l'étude SP0993 avec un EI lié au traitement a été de 37 % dans le groupe lacosamide et 46 % dans le groupe carbamazépine LP ; les plus fréquents ont été de type : céphalées, sensations vertigineuses, fatigue, rhinopharyngite, nausées et somnolence. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 7 % dans le groupe lacosamide et 10 % dans le groupe carbamazépine LP avec comme EI graves les plus fréquents : les convulsions (0,7 % dans le groupe lacosamide versus 0,5 % dans le groupe carbamazépine LP) et les crises partielles secondairement généralisées (aucune dans le groupe lacosamide versus 0,7 % dans le groupe carbamazépine LP). Les arrêts de traitement pour EI ont été de 11 % dans le groupe lacosamide et 16 % dans le groupe carbamazépine LP

L'étude d'extension SP0994 a inclus les patients ayant terminé l'étude SP0993 sans avoir présenté de crise pendant la phase d'entretien ou ayant présenté au moins une crise pendant cette même phase sous l'une des deux premières doses évaluées (dose 1 ou dose 2). La durée médiane d'exposition au traitement était de 338 jours dans le groupe lacosamide et 310 jours dans le groupe carbamazépine LP. Cette étude d'extension rapporte des pourcentages d'EI de même ordre de grandeur dans chaque groupe : 13 % d'EI liés au traitement avec des EI similaires à ceux de l'étude SP0993 et de l'ordre de moins de 8 % d'EI graves, et 5 % d'EI ayant entraîné un arrêt de traitement.

L'étude d'extension de l'étude SP902, en ouvert, rapporte des EI lors de l'utilisation en monothérapie du même ordre de grandeur que ceux lors de l'utilisation en association avec des EI de type sensations vertigineuses. Le caractère en ouvert de cette étude constitue néanmoins un biais dans l'interprétation de ces données.

Enfin, les données de la méta-analyse bayésienne suggèrent :

- des résultats similaires en termes de délai de sortie des patients de l'étude sous lacosamide par rapport à la carbamazépine et au lévétiracétam
- un profil de tolérance amélioré dans les arrêts de traitement pour effet indésirable du lacosamide par rapport au lévétiracétam et à la carbamazépine LP. Néanmoins, l'inclusion des patients âgés dans la population étudiée a été considérée comme pouvant être un biais dans l'interprétation de ces résultats.
- un profil de tolérance défavorable de la carbamazépine par rapport au lacosamide (OR = 0,38 ; IC95% [0,10-0,9]) et au lévétiracétam (OR=0,33 ; IC95% [0,06-0,95]) en termes d'évènements indésirables graves liés au traitement. La largeur des intervalles de confiance des comparaisons n'a pas permis de conclure à une différence entre le lacosamide, le lévétiracétam, la lamotrigine et la gabapentine.

Le RCP rapporte une incidence plus élevée (différence ≥ 5 %) de chutes, diarrhées et tremblements chez les patients âgés par rapport aux patients adultes plus jeunes lors de l'utilisation en monothérapie. L'effet indésirable cardiaque le plus fréquemment rapporté chez les personnes âgées par rapport à la population plus jeune a été un bloc AV du premier degré.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des alternatives existantes, VIMPAT n'est pas susceptible d'avoir d'impact supplémentaire sur la morbidité et l'impact de son utilisation en monothérapie en termes de qualité de vie n'est pas démontré.

En conséquence, VIMPAT n'est pas susceptible d'apporter de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Aucune étude clinique n'est en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement antiépileptique dépend notamment des caractéristiques du syndrome épileptique, de l'histoire médicale du patient et de sa vulnérabilité aux profils d'effets indésirables des différents antiépileptiques.

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. 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.⁹

La carbamazépine, le lévétiracétam et la phénytoïne constituent les traitements de référence dans le traitement des crises d'épilepsie partielle chez l'adulte. D'autres molécules ont par ailleurs obtenu l'AMM dans cette indication mais sont considérées comme moins efficaces et ou moins bien tolérées¹.

VIMPAT en monothérapie est une alternative en traitement de première intention dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.

Pour rappel, le RCP de VIMPAT précise que pour tous les médicaments antiépileptiques, il a été montré que la prévalence des malformations chez les enfants de femmes épileptiques traitées était deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été notée en cas de polythérapie, cependant, il n'a pas été déterminé quel était le rôle respectif du traitement et/ou de la maladie. En outre, un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, dans la mesure où l'aggravation de la maladie serait préjudiciable pour la mère comme pour le fœtus.

Concernant le risque spécifique lié au lacosamide, il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du lacosamide chez la femme enceinte. Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu.

Le lacosamide ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité manifeste (c'est-à-dire lorsque le bénéfice pour la mère prévaut clairement sur le risque potentiel pour le fœtus). Si une femme prévoit une grossesse, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

⁹ NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

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

010.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de première intention dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - son incidence,
 - du besoin médical de nouveaux traitements en monothérapie et en adjuvants plus efficaces et mieux tolérés,
 - de l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié : efficacité dans les épilepsies partielles nouvellement ou récemment diagnostiquée démontrée au cours d'une étude de non-infériorité versus carbamazépine LP,
 - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- VIMPAT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VIMPAT est important en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.

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 « en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la non-infériorité démontrée versus la carbamazépine LP en termes d'efficacité sur le taux de patients libres de crises sur une période de 6 mois,
- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de lacosamide par rapport aux autres traitements antiépileptiques,

la Commission considère que VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

010.3 Population cible

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1 000¹⁰, soit 269 000 à 377 000 patients épileptiques. Les crises d'épilepsie partielle représentent environ 60% des crises d'épilepsie¹¹, soit entre 161 000 et 226 000 patients.

Si l'on considère que l'efficacité de la monothérapie est assurée dans environ 60 à 70 % des cas (avis d'expert), la population cible de VIMPAT en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire peut être estimée entre 96 600 à 158 200 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁰ Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Rev Neurol 2004;160:22-30

¹¹ Hauser WA et al. Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996;73:576-86.