

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 19 septembre 2018***acétate d'eslicarbazépine****ZEBINIX 800 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 397 349 9 6)

Laboratoire EISAI

Code ATC	N03AF04 (Antiépileptique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ZEBINIX est indiqué <u>en monothérapie</u> dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée. »

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 26 semaines,</li> <li>- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de l'acétate d'eslicarbazépine par rapport aux autres traitements antiépileptiques,</li> </ul> <p>la Commission considère que ZEBINIX 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 des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.</p>
<b>ISP</b>	<b>Absence d'ISP</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>ZEBINIX en monothérapie est une alternative en traitement de première intention dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie récemment diagnostiquée.</p> <p>Concernant le risque spécifique lié à l'eslicarbazépine, il n'existe pas de données concernant son utilisation chez la femme enceinte. En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de ZEBINIX et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse (cf. RCP).</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 avril 2009 Extension d'indication : 28 avril 2017  Engagement dans le cadre de l'AMM : plan de gestion de risques (version 18.0 actualisée en avril 2015)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 N N03 N03A N03AF N03AF04	Système nerveux Antiépileptique Antiépileptique Dérivés de la carboxamide Eslicarbazépine acétate

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ZEBINIX 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 de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée. »

Initialement, ZEBINIX était indiqué en association dans le « traitement des patients adultes atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ».

Dans cette indication, la Commission de la Transparence avait estimé que le service médical rendu (SMR) de ZEBINIX était important et que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients. (avis d'inscription du 22 septembre 2010). Lors de son renouvellement d'inscription (avis du 8 février 2017), la Commission avait considéré que le SMR de ZEBINIX restait important dans cette même indication.

Le 8 décembre 2016, ZEBINIX a également obtenu une extension d'indication en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents. A la date de cet avis, le laboratoire n'a pas soumis de demande d'inscription dans cette extension d'indication. Par conséquent cette extension d'indication ne fait pas l'objet du présent avis.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ZEBINIX est indiqué :

- **en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée ;**

- en association dans le traitement des patients adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 6 ans atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. »<sup>1</sup>

## 04 POSOLOGIE

---

### « **Posologie**

#### *Adultes*

ZEBINIX peut être utilisé en monothérapie ou en association à un traitement anticonvulsivant en cours. La dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1 200 mg une fois par jour. En monothérapie, une dose de 1 600 mg une fois par jour pourrait être utilisée chez certains patients (voir rubrique 5.1 du RCP).

#### **Populations particulières**

##### *Sujets âgés (âgés de plus de 65 ans)*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les personnes âgées dont la fonction rénale n'est pas affectée. En raison des données très limitées sur la dose de 1 600 mg en monothérapie chez les personnes âgées, cette dose n'est pas recommandée chez cette population.

##### *Insuffisance rénale*

Le traitement sera instauré avec prudence chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant une insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine ( $CL_{CR}$ ) de la manière suivante :

- $CL_{CR} > 60$  ml/min : aucun ajustement posologique requis.
- $CL_{CR}$  30-60 ml/min : dose initiale de 200 mg (ou 5 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour ou de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois tous les deux jours pendant 2 semaines, suivie d'une dose de 400 mg (ou 10 mg/kg chez les enfants de plus de 6 ans) une fois par jour. Cependant, la dose peut être augmentée en fonction de la réponse individuelle.
- $CL_{CR} < 30$  ml/min : l'utilisation du produit n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison de données insuffisantes.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée. La pharmacocinétique de l'acétate d'eslicarbazépine n'ayant pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP), son utilisation n'est pas recommandée chez ce type de patients.

##### *Population pédiatrique*

##### **Enfants de plus de 6 ans**

La dose initiale recommandée est de 10 mg/kg/jour, en une prise. La posologie doit être augmentée de 10 mg/kg/jour toutes les semaines ou toutes les deux semaines jusqu'à 30 mg/kg/jour, en fonction de la réponse du patient. La dose maximale par jour est de 1200 mg (voir rubrique 5.1 du RCP).

---

<sup>1</sup> A la date de cet avis, le laboratoire n'a pas soumis de demande d'inscription dans l'extension d'indication en association chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans.

Enfants pesant 60 kg ou plus

Les enfants avec un poids de 60 kg ou plus doivent recevoir la même dose que les adultes.

La sécurité et l'efficacité de l'acétate d'eslicarbazépine chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Zebinix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

### *Changement de formulations*

En l'absence de données comparatives de biodisponibilité entre le comprimé et la suspension buvable, le passage d'une formulation à une autre chez un même patient doit être réalisé avec prudence. »

## **05 BESOIN MEDICAL**

---

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes<sup>2</sup> 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, aujourd'hui appelées focales<sup>3</sup>, sont localisées dans une seule région du cerveau 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 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-résistantes<sup>4</sup>. 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 antiépileptique 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 désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer, 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.<sup>5</sup> Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies.

---

<sup>2</sup> Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

<sup>3</sup> Classification International League Against Epilepsy (ILAE) 2017

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

Même si le profil de tolérance des nouveaux antiépileptiques 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 antiépileptiques. La courte durée des essais cliniques est aussi une limite des données de tolérance disponibles pour ces médicaments.<sup>6,7</sup>

Le besoin médical est donc partiellement couvert chez les patients avec une épilepsie partielle récemment diagnostiquée. Ce besoin consiste en la mise à disposition de nouveaux traitements en monothérapie et en adjuvants plus efficaces et mieux tolérés afin de réduire le taux toujours élevé d'épilepsies pharmaco-résistantes.

## 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 ayant une épilepsie. L'ensemble de ces spécialités sont prises en charge avec une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (cf. tableau ci-dessous).

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Date de l'avis (Motif)	SMR	ASMR (Libellé)
APAROXAL (phénobarbital) <i>Pierre Fabre</i>	Oui	19/10/2011 (RI)	Important	Sans objet.
GARDENAL (phénobarbital) <i>Sanofi</i>		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
KANEURON (phénobarbital) <i>Serb</i>		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
ALEPSAL (phénobarbital/ caféine anhydre) <i>Genevrier SA</i>	Oui	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
LAMICTAL (lamotrigine) <i>Gsk</i>	Oui	02/10/2013 (RI)	Important	Sans objet.
DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Alkopharma Sarl</i>	Oui	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet.
KEPPRA (lévétiracétam) <i>UCB Pharma</i>	Oui	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet.
LEVIDCEN (lévétiracétam) <i>Advicenne</i>		01/04/2015 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.

<sup>6</sup> Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52(4):657 :78.

<sup>7</sup> Krumholz A., Wiebe S., 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

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Date de l'avis (Motif)	SMR	ASMR (Libellé)
TRILEPTAL (oxcarbazépine) <i>Novartis</i>	Oui	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet.
DEPAKINE,DEPAK INE CHRONO, MICROPAKINE LP (valproate de sodium) <i>Sanofi</i>	Oui	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet.
MYSOLINE (primidone) <i>Serb</i>	Oui	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet.
RIVOTRIL (clonazépam) <i>Roche</i>	Oui	5/07/2017 (RI)	<u>Comprimé</u> : Modéré  <u>Solution buvable</u> : Important	Sans objet.
ZONEGRAN (zonisamide) <i>Eisai</i>	Oui	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet.
TEGRETOL (carbamazépine) <i>Novartis</i>	Oui	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.
EPITOMAX (topiramate) <i>Janssen</i>	Oui	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet.
VIMPAT (lacosamide) <i>UCB Pharma</i>	Oui	06/12/2017 (EI)	Important	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 anti épileptiques, 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.
NEURONTIN (gabapentine) <i>Pfizer</i>	Oui	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet.

\*classe pharmaco-thérapeutique, EI : extension d'indication, Ins. : inscription, RI : renouvellement d'inscription,

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

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

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les déclarations du laboratoire, la spécialité ZEBINIX est prise en charge dans l'indication faisant l'objet du présent avis dans les pays suivants : Allemagne, Royaume-Uni, Danemark, Finlande, Norvège, Irlande, Grèce et Islande.

La prise en charge de cette spécialité est en cours d'évaluation en Italie, en Espagne, au Portugal, en République Tchèque et en Slovaquie.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22 septembre 2010 Inscription
<b>Indication</b>	ZEBINIX est indiqué en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu de l'absence de données comparatives avec d'autres antiépileptiques et des résultats observés dans les études, la Commission de la transparence considère que ZEBINIX®, utilisé en association à d'autres antiépileptiques, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

Dans l'avis de renouvellement d'inscription de ZEBINIX du 8 février 2017, la Commission a considéré que le SMR restait important en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez l'adulte.



## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données issues d'une étude de phase III (étude BIA 2-093-311<sup>8</sup>) de non-infériorité ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'eslicarbazépine à la carbamazépine LP chez des patients adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée présentant des crises partielles.

### 09.1 Efficacité : étude BIA 2-093-311

#### 9.1.1 Méthode

L'étude BIA 2-093-311 est une étude de non-infériorité, comparative, randomisée en double-aveugle versus carbamazépine LP.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'eslicarbazépine à la dose de 800 à 1600 mg une fois par jour versus carbamazépine LP à la dose de 200 à 600 mg deux fois par jour chez des adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude BIA 2-093-311

	Etude BIA 2-093-311 <sup>8</sup>
Dates et lieux	Du 27 janvier 2011 au 24 septembre 2015 (date de gel de base des données). 135 centres dans 31 pays (Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Bulgarie, Chili, Croatie, Espagne, Estonie, Finlande, France, Hongrie, Inde, Irlande, Israël, Italie, Lettonie, Lituanie, Pérou, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Serbie, Slovaquie, Suède, Ukraine).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- âge ≥ 18 ans,</li><li>- diagnostic récent d'épilepsie caractérisée par au moins deux crises partielles (avec ou sans généralisation secondaire), non provoquées, avec une origine focale claire, documentée cliniquement ou par électroencéphalogramme (EEG) ou par imagerie dans les 12 mois précédant l'étude,</li><li>- au moins une crise lors des 3 mois précédant l'étude.</li></ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- antécédent de pseudo-crisés,</li><li>- présence de crises en clusters uniquement,</li><li>- antécédent de crises atoniques, toniques, cloniques, myocloniques ou crises d'absence,</li><li>- crises généralisées d'emblée à l'EEG dans les 12 mois précédant la visite 1 de screening,</li><li>- antécédent d'état de mal épileptique dans les 3 mois précédant la visite 1 de screening,</li><li>- atteinte neurologique progressive (maladie cérébrale progressive, épilepsie secondaire à une lésion cérébrale progressive) évaluée par IRM ou tomographie,</li><li>- traitement antérieur ou concomitant par un antiépileptique, quel qu'il soit, excepté en cas d'utilisation d'un seul antiépileptique pendant 2 semaines au maximum avant la visite 1 de screening et avec une période sans traitement d'au moins 5 jours avant la randomisation,</li><li>- antécédent de traitement régulier par acétate d'eslicarbazépine ou carbamazépine LP excepté en cas d'utilisation dans le traitement aigu des crises épileptiques en situation d'urgence</li></ul>

<sup>8</sup> Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*. 2018 ; 59 : 479-91

<p>Déroulement de l'étude et traitements administrés</p>	<p><b>Traitements étudiés :</b>  Les patients ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- acétate d'eslicarbazépine (ESL) à la dose de 800 à 1600 mg par voie orale une fois par jour,</li> <li>- carbamazépine à libération prolongée (CBZ-LP) à la dose de 200 à 600 mg par voie orale deux fois par jour.</li> </ul> <p>La randomisation a été stratifiée selon la région.  L'étude a inclus plusieurs phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une <u>phase de sélection</u> des patients (de J-7 à J-1 avant la randomisation),</li> <li>- une <u>phase principale de traitement</u> (après la randomisation) incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o une période de titration (1 semaine),</li> <li>o une période de stabilisation de la dose (1 semaine),</li> <li>o une période d'évaluation (26 semaines),</li> <li>o une période d'entretien (26 semaines),</li> </ul> </li> <li>- une <u>phase d'extension en double-aveugle</u> (jusqu'à la semaine 300) ayant inclus une phase de titration avec réduction de la dose et une phase de suivi, si applicable,</li> <li>- une <u>phase d'extension en ouvert</u>, si applicable</li> </ul> <p><b>Schéma 1 : Etude BIA-2093-311 – Schéma de l'étude</b></p> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur une échelle de semaines. Il commence par une phase de sélection (R) et une randomisation (R). Les patients sont ensuite répartis en trois groupes de traitement (Dose A, Dose B, Dose C). Chaque groupe passe par une période de titration (T) et une période de stabilisation (S). Les doses cibles sont : Dose A (ESL: 800 mg x1/jour, CBZ-LP: 200 mg x2/jour), Dose B (ESL: 1 200 mg x1/jour, CBZ-LP: 400 mg x2/jour) et Dose C (ESL: 1 600 mg x1/jour, CBZ-LP: 600 mg x2/jour). Les périodes d'évaluation (26 semaines) et d'entretien (26 semaines) suivent. En cas de crise (C) pendant la période d'évaluation, la dose est augmentée jusqu'à la dose suivante. Les phases d'extension (incluant la phase de réduction de la dose et la phase de suivi) sont indiquées par des flèches pointillées.</p> <p>Après la phase de sélection (1 semaine), les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement et traités à la dose initiale de ESL 400 mg une fois par jour (x1/jour) ou CBZ-LP 200 mg une fois par jour (x1/jour). Ils ont ensuite suivi une période de titration d'une semaine avec augmentation de la dose et à l'issue de laquelle ils ont reçu une première dose cible, <u>dose A</u> (ESL 800 mg x1/jour ou CBZ-LP : 200 mg x2/jour). Les patients ont été traités à cette dose cible pendant une période de stabilisation d'une semaine, puis durant la période d'évaluation de 26 semaines.  En cas de survenue d'une crise durant la période d'évaluation de 26 semaines à la dose A, la dose de chaque traitement a été augmentée<sup>9</sup> jusqu'à l'obtention d'une deuxième</p>
--	---

<sup>9</sup> La dose B a été atteinte après une période de titration d'une semaine durant laquelle les patients ont reçu soit de l'ESL à la dose de 1200 mg x1/jour ou de la CBZ-LP à la dose de 300 mg x2/jour.

	<p>dose cible, <u>dose B</u> (ESL : 1200 mg x1/jour ; CBZ-LP : 400 mg x2/jour) dans les 7 jours suivant la crise. Comme précédemment, les patients ont été traités à cette dose cible pendant une période de stabilisation d'une semaine, puis durant la période d'évaluation de 26 semaines.</p> <p>En cas de survenue d'une crise durant la période d'évaluation de 26 semaines à la dose B, la dose de chaque traitement a été augmentée<sup>10</sup> jusqu'à l'obtention d'une troisième dose cible, <u>dose C</u> (ESL : 1600 mg x1/jour ; CBZ-LP : 600 mg x2/jour) dans les 7 jours suivant la crise. Comme précédemment, les patients ont été traités à cette dose pendant une période de stabilisation d'une semaine, puis durant la période d'évaluation de 26 semaines.</p> <p>Dans les deux groupes de traitement, les patients libres de crises pendant les 26 semaines de la période d'évaluation, quelle que soit la dose, ont continué leur traitement durant une période d'entretien de 26 semaines supplémentaires puis durant la phase d'extension suivante, toujours dans des conditions de double aveugle.</p> <p>Après avoir complété la période d'évaluation en double aveugle, les patients toujours sous traitement à la date de gel de base pour l'analyse des données ont eu la possibilité d'entrer dans la phase d'extension en ouvert.</p> <p>Les patients qui ont présenté une crise à la dose C durant la période d'évaluation ou quelle que soit la dose durant la période d'entretien ou la phase d'extension sont sortis de l'étude.</p> <p><u>Traitements interdits pendant l'étude</u></p> <p>Toute prise d'un antiépileptique a été interdite au cours de l'étude, hormis dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en traitement d'urgence lors d'une crise d'épilepsie. Les benzodiazépines ont été autorisées durant la période sans traitement de <math>\geq 5</math> jours entre la visite de sélection et la visite de randomisation (si besoin) ou en traitement de secours à la suite d'une crise (pas plus de deux fois par semaine).</li> <li>- en cas de prise d'un seul antiépileptique pour une durée maximale de 2 semaines avant la visite 1 et lors de la période sans traitement d'au moins <math>\geq 5</math> jours avant la visite de randomisation.</li> </ul>
Critère de jugement principal	<b>Taux de patients libres de crises pendant la période d'évaluation de 26 semaines à la dernière dose évaluée (A, B ou C) dans la population <i>Per Protocol</i> (population PP)<sup>11</sup></b>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de patients libres de crises pendant 1 an de traitement à la dernière dose évaluée</li> <li>- délai jusqu'à la première crise à la dernière dose évaluée</li> <li>- type et durée : <ul style="list-style-type: none"> <li>o de la première crise durant la période d'évaluation,</li> <li>o de l'ensemble des crises ayant entraîné une augmentation de la dose (i.e. la dernière crise à chaque dose)</li> <li>o de la dernière crise avant l'arrêt du traitement à n'importe quelle période jusqu'à la fin de la période d'évaluation.</li> </ul> </li> <li>- délai jusqu'à l'échec<sup>12</sup> du traitement à la dose A, au cours de la période d'évaluation ou de la période d'entretien</li> <li>- durée de maintien sous traitement jusqu'à arrêt du traitement en raison de l'apparition d'un EI ou d'un manque d'efficacité</li> <li>- délai jusqu'à l'arrêt du traitement quelle que soit la raison à la dernière dose évaluée</li> <li>- variation de la qualité de vie mesurée par le questionnaire QOLIE-31<sup>13</sup>).</li> </ul>

<sup>10</sup> La dose C a été atteinte après une période de titration d'une semaine durant laquelle les patients ont reçu soit de l'ESL à la dose de 1600 mg x1/jour ou de la CBZ-LP à la dose de 500 mg x2/jour.

<sup>11</sup> Les patients ayant arrêté l'étude pendant la période d'évaluation de 26 semaines ont été considérés comme étant non libres de crises et ceux ayant arrêté l'étude durant la période de titration/stabilisation ont été considérés comme étant non libres de crises à la dernière dose évaluée.

<sup>12</sup> L'« échec » est défini par la survenue d'un des événements suivants : crise, arrêt du traitement en raison de l'apparition d'un événement indésirable (EI), arrêt du traitement en raison d'un manque d'efficacité.

	- tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Avec un risque alpha unilatéral de 0,025, une puissance de 90%, une marge de non infériorité de -12 % sur le critère de jugement principal et l'hypothèse d'un taux de patients libres de crises sur une période de 26 semaines de 60 % dans chaque groupe de traitement, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 360 patients évaluable dans chaque groupe de traitement dans la population <i>per protocol</i> (PP).</p> <p>En prenant en compte un taux de patients non éligibles pour l'inclusion dans la population PP (i.e. déviations au protocole) de 20%, 450 patients devaient initialement être randomisés dans chaque groupe de traitement. Néanmoins, le suivi continu pour les déviations au protocole a fait apparaître un taux effectif de patients non éligibles pour l'inclusion dans la population PP plus faible que celui estimé. De ce fait, le taux de déviations au protocole a été estimé après révision à moins de 12% et le nombre de patients à randomiser a été abaissé à 407 dans chaque groupe.</p>
Analyse statistique	<p><u>Analyses principales</u></p> <p>Les analyses principales d'efficacité ont été menées sur les populations PP et FAS à la dernière dose évaluée à un seuil de significativité unilatéral de 2,5%. Une procédure de tests hiérarchiques a été utilisée afin de contrôler le risque alpha à 2,5% (test unilatéral). La non-infériorité de l'ESL <i>versus</i> CBZ-LP a été démontrée si la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence de taux de patients libres de crises pendant 26 semaines entre les deux groupes était &gt; à -12%, correspondant à la marge de non-infériorité pré-spécifiée.</p> <p>En cas de démonstration de la non-infériorité de l'ESL <i>versus</i> CBZ-LP dans la population PP, une analyse de non-infériorité était menée sur la population FAS. Si la non-infériorité dans la population PP n'était pas démontrée, l'analyse hiérarchisée s'arrêtait.</p> <p>En cas de démonstration de la non-infériorité de l'ESL <i>versus</i> CBZ-LP dans la population FAS, un test de supériorité était conduit à un seuil de significativité unilatéral de 2,5% dans la population FAS. Si la non-infériorité dans la population FAS n'était pas démontrée, l'analyse hiérarchisée s'arrêtait.</p> <p>La différence du risque moyen entre les groupes ESL et CBZ-LP sur le taux de patients libres de crises durant les 26 semaines de la période d'évaluation à la dernière dose évaluée a été estimée à partir d'un modèle de régression logistique ayant pour principaux facteurs le traitement et la région géographique.</p> <p>Une analyse exploratoire de la différence de risque relatif a été menée avec une limite de non-infériorité fixée à -20% pour la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub>.</p> <p>Différentes analyses de sensibilité ont été également réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une analyse sur la population SPP (<i>Subset Per Protocol</i>) définie par tous les patients de la population PP excepté ceux sortis de l'étude avant la fin de la période d'évaluation de 26 semaines pour toutes raisons non liées à l'efficacité,</li> <li>- une estimation de la différence de risque à partir de la méthode de Mantel-Haenszel,</li> <li>- une évaluation de l'influence de la région géographique sur l'effet du traitement (test de Farrington Manning),</li> <li>- une évaluation des facteurs d'interaction potentiels à partir d'un modèle de régression logistique ayant pour facteur d'interaction le traitement et la région. L'influence de l'âge a été évaluée dans une régression logistique ayant pour covariable l'âge, et ayant pour facteurs d'interaction le traitement et l'âge. Les odds ratio et les probabilités de devenir libre de crise ont été calculés pour différentes catégories d'âge.</li> </ul> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u></p> <p><b>Aucune méthode statistique d'ajustement du risque alpha n'a été utilisée pour la multiplicité des tests rendant ces analyses de nature exploratoire.</b></p> <p>Pour le taux de patients libres de crises à 1 an de traitement à la dernière dose évaluée,</p>

<sup>13</sup> Le QOLIE-31 (*Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31*) est une échelle de qualité de vie qui se compose de 31 questions regroupées en 7 items : bien-être émotionnel, fonctions sociales, énergie/fatigue, fonctions cognitives, anxiété liée aux crises, effets des médicaments, qualité de vie globale. Par un algorithme, le score de chaque item puis le score total est ramené à un score sur 100, un score élevé étant associé à une meilleure qualité de vie.

la non-infériorité de l'ESL *versus* CBZ-LP a été démontrée si la limite inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les deux groupes était supérieure à la limite de non-infériorité pré-spécifiée de -12%. Une analyse exploratoire de la différence de risque relatif a été menée avec une limite de non-infériorité fixée à -20% pour la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub>. Aucune autre démonstration de la non-infériorité de l'ESL *versus* CBZ-LP n'a été prévue au protocole pour les autres critères de jugement.

**Populations d'analyses :**

- population FAS (*full-analysis set*), définie par tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement,
- population PP (*Per Protocol*), définie par tous les patients de la population FAS excepté ceux présentant des déviations majeures au protocole,
- population SPP (*Subset Per Protocol*), définie par tous les patients de la population PP excepté ceux sortis de l'étude avant la fin de la période d'évaluation de 26 semaines pour toutes raisons non liées à l'efficacité,
- population de tolérance, définie par tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole selon la fréquence des crises, le type de crise à l'inclusion, l'âge et les traitements antiépileptiques antérieurs dans les 15 jours précédant la randomisation. Compte-tenu de leur caractère exploratoire, elles ne seront pas détaillées.

## 9.1.2 Résultats

### **Exposition au traitement**

Au total, 815 patients ont été inclus et randomisés dans les deux groupes de l'étude et 813 patients ont reçu au moins une dose de traitement (401 dans le groupe ESL et 412 dans le groupe CBZ-LP correspondant à la population FAS de l'étude).

La majorité des patients (68 % dans le groupe ESL et 77 % dans le groupe CBZ-LP) ont eu uniquement recours à la dose cible minimale prévue au protocole (dose A : ESL 800 mg x1/jour ou CBZ-LP 200 mg x2/jour). Parmi les patients ayant nécessité une dose plus élevée :

- 17 % et 15 % des patients dans le groupe ESL ont été traités aux doses respectives de 1200 mg x1/jour et 1600 mg x1/jour ;
- 15 % et 8 % des patients dans le groupe CBZ-LP ont été traités aux doses respectives de 400 mg x2/jour et 600 mg x2/jour.

Le pourcentage de patients ayant complété la période d'évaluation de 26 semaines a été de 71 % (284/401) dans le groupe ESL et 75 % (307/412) dans le groupe CBZ-LP. Les raisons principales d'arrêts de traitement avant la fin de la période d'évaluation ont été : les événements indésirables (8 % dans le groupe ESL et 11 % dans le groupe CBZ-LP), le manque d'efficacité (correspondant à une crise à la dose C) avec 7 % et 3 % respectivement, et le retrait du consentement (6 % et 3 % respectivement).

Tableau 2. Populations d'analyse ayant complété les périodes et phases de l'étude selon les dernières doses de traitement évaluées (populations FAS et de tolérance)

		ESL (n=401)			CBZ-LP (N=412)		
		800 mg x1/j (N=271)	1200 mg x1/j (N=70)	1600 mg x1/j (N=60)	200 mg x2/j (N=317)	400 mg x2/j (N=61)	600 mg x2/j (N=34)
<b>Phases principales de traitement, n (%)</b>							
<i>période de titration</i>	<i>de</i>	263 (97,0)	68 (97,1)	56 (93,3)	306 (96,5)	60 (98,4)	34 (100)
<i>période de</i>	<i>de</i>	254 (93,7)	59 (84,3)	56 (93,3)	293 (92,4)	54 (88,5)	33 (97,1)

<i>stabilisation</i>		216 (79,7)	43 (61,4)	25 (41,7)	243 (76,7)	48 (78,7)	16 (47,1)
<i>période</i>							
<i>d'évaluation</i>		188 (69,4)	35 (50,0)	17 (28,3)	216 (68,1)	35 (57,4)	13 (38,2)
<i>période</i>							
<i>d'entretien</i>							
<b>Phase</b>							
<b>d'extension</b>	<b>n</b>	117 (43,2)	21 (30,0)	8 (13,3)	135 (42,6)	25 (41,0)	9 (26,5)
<b>(%)</b>							
<b>Phase</b>	<b>de</b>						
<b>titration</b>							
<b>(diminution)</b>	<b>n</b>	69 (25,5)	26 (37,1)	36 (60,0)	66 (20,8)	18 (29,5)	16 (47,1)
<b>(%)</b>							
<b>Phase de suivi</b>	<b>n</b>	100 (36,9)	34 (48,6)	46 (76,7)	109 (34,4)	22 (36,1)	19 (55,9)
<b>(%)</b>							

A la date de gel de base pour l'analyse des données (24 septembre 2015), la période d'entretien était toujours en cours et a été complétée par 60 % des patients dans le groupe ESL et 64 % des patients dans le groupe CBZ-LP.

### Caractéristiques des patients

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

Tableau 3. Caractéristiques des patients à l'inclusion (populations FAS et de safety)

	<b>ESL (N=401)</b>	<b>CBZ-LP (N=412)</b>	<b>Total (N=813)</b>
<b>Sexe, n (%)</b>			
Masculin	228 (56,9)	220 (53,4)	448 (55,1)
Féminin	173 (43,1)	192 (46,6)	365 (44,9)
<b>Age (années)</b>			
Moyenne (ET)	37,6 (15,8)	38,7 (16,3)	38,2 (16,1)
Min, Max	18, 85	18, 81	18, 85
<b>Groupe d'âges, n (%)</b>			
≥ 18 - < 50 ans	305 (76,1)	294 (71,4)	599 (73,7)
≥ 50 - < 65 ans	69 (17,2)	83 (20,1)	152 (18,7)
≥ 65 - < 85 ans	26 (6,5)	35 (8,5)	61 (7,5)
≥ 85 ans	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
<b>Âge au début de la maladie</b>			
n	388	398	786
Moyenne (ET)	37,3 (15,6)	38,4 (16,4)	37,9 (16,0)
Médiane [min-max]	33,0 [16-85]	34,0 [17-81]	34,0 [16-85]
<b>Nombre total de crises au cours des 3 derniers mois</b>			
n	401	412	813
Moyenne (ET)	7,5 (17,8)	8,1 (33,3)	7,8 (26,8)
Médiane [min-max]	2,0 [1-215]	2,0 [1-600]	2,0 [1-600]
<b>Nombre de crises au cours des 12 derniers mois</b>			
<b>-Total des crises</b>			
n	401	412	813
Moyenne (ET)	20,1 (64,6)	19,0 (64,9)	19,6 (64,8)
Médiane [min-max]	4,0 [2-836]	4,0 [1-999]	4,0 [1, 999]
<b>-Crises partielles simples, moyenne (ET)</b>	8,5 (45,76)	9,1 (53,14)	8,8 (49,61)
<b>-Crises partielles complexes, moyenne (ET)</b>	9,8 (45,52)	8,3 (34,62)	9,1 (40,35)
<b>-Crises partielles secondairement généralisées, moyenne (ET)</b>	1,8 (2,75)	1,6 (1,85)	1,7 (2,34)
<b>-Non classifiée, moyenne (ET)</b>	0	0	0

<b>Patients ayant déjà reçu un traitement antiépileptique</b>			
<b>n (%)</b>	<b>71 (17,7)</b>	<b>69 (16,7)</b>	<b>140 (17,2)</b>
Carbamazépine	8 (2,0)	5 (1,2)	13 (1,6)
Clobazam	11 (2,7)	15 (3,6)	26 (3,2)
Clonazepam	5 (1,2)	6 (1,5)	11 (1,4)
Levetiracetam	10 (2,5)	6 (1,5)	16 (2,0)
Phénytoïne	14 (3,5)	14 (3,4)	28 (3,4)
Acide valproïque	13 (3,2)	14 (3,4)	27 (3,3)

### **Efficacité sur le critère de jugement principal**

A la date d'analyse du 24 septembre 2015, la non-infériorité de l'acétate d'eslicarbazépine par rapport à la carbamazépine LP a été démontrée sur le critère de jugement principal (borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les deux groupes >-12 %), 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).

La borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les deux groupes n'étant en revanche pas supérieure à 0, la supériorité de l'acétate d'eslicarbazépine par rapport à la carbamazépine LP sur le critère de jugement principal n'a pas été démontrée sur la population FAS.

Tableau 4. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal (populations PP et FAS)

Population d'analyse	Population FAS		Population per protocole	
	ESL (N=401)	CBZ-LP (N=412)	ESL (N=388)	CBZ-LP (N=397)
Taux de patients libres de crises sur la période d'évaluation de 26 semaines à la dernière dose évaluée, n (%)	284 (70,8)	305 (74,0)	276 (71,1)	300 (75,6)
Différence ESL vs CBZ LP, % [IC <sub>95%</sub> ] <sup>a</sup>	-3,07 [-9,04 ; 2,89]		-4,28 [-10,30 ; 1,74]	
Ecart-type <sup>b</sup>	3,04		3,07	

<sup>a</sup> Différence de risque moyen entre les groupes ESL-CBZ LP sur la proportion de patients libres de crises stratifié selon la région (estimée par régression logistique)

<sup>b</sup> Ecart-type estimé par la méthode delta multivariée

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%, CBZ-LP : carbamazépine LP, ESL : acétate d'eslicarbazépine

Les résultats des analyses de sensibilité ont été du même ordre que les résultats observés au cours de l'analyse principale.

### **Efficacité sur les critères de jugement secondaires**

En l'absence de hiérarchisation des critères secondaires, les résultats sont de nature exploratoire et sont présentés à titre descriptif dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats d'efficacité sur les principaux critères de jugement secondaires (populations PP et FAS)

Population d'analyse	Population FAS		Population per protocole	
	ESL (N=401)	CBZ-LP (N=412)	ESL (N=388)	CBZ-LP (N=397)
Taux de patients libres de crises à 1 an à la dernière dose de traitement évaluée				
Taux de patients libres de crises à 1 an, n (%)	256 (63,8)	283 (68,7)	251 (64,7)	279 (70,3)
Différence ESL vs CBZ LP, % [IC <sub>95%</sub> ] <sup>a</sup>	-4,72 [-11,07 ; 1,64]		-5,46 [-11,88 ; 0,97]	
Ecart-type <sup>b</sup>	3,24		3,28	
Délai jusqu'à la première crise à la dernière dose évaluée				
Délai jusqu'à la 1 <sup>ère</sup> crise à la fin de la période d'évaluation de 26 semaines <sup>c</sup> (jours) [IC <sub>95%</sub> ]				
- Quartile Q1	561 [410 ; 832]	1217 (891 ; NE)	572 [410 ; 843]	1217 [891 ; NE]
- Médiane	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]	NE [NE ; NE]
Probabilité de 1 <sup>ère</sup> crise à la fin de la période d'évaluation <sup>c</sup>	0,12	0,06	0,12	0,06



Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ] <sup>d</sup>	1,84 [1,33 ; 2,53]		1,87 [1,35 ; 2,61]	
<b>Durée de maintien sous traitement jusqu'à l'arrêt suite à un effet indésirable ou à un manque d'efficacité</b>				
Délai de maintien sous traitement <sup>c</sup> (jours) [IC <sub>95%</sub> ]				
- Quartile Q1	412 [298 ; 546]	476 [384 ; 687]	420 [303 ; 563]	499 [392 ; 748]
- Médiane	NE [1115 ; NE]	NE [NE ; NE]	NE [1161 ; NE]	NE [NE ; NE]
Probabilité d'arrêt du traitement à 1 an <sup>c</sup>	0,24	0,20	0,23	0,19

<sup>a</sup> Différence de risque moyen entre les groupes ESL-CBZ LP sur la proportion de patients libres de crises stratifié selon la région (estimée par régression logistique)

<sup>b</sup> Ecart-type estimé par la méthode delta multivariée

<sup>c</sup> Estimé selon la méthode de Kaplan Meier

<sup>d</sup> Estimé selon le modèle de Cox

IC95% : intervalle de confiance à 95%, CBZ-LP : carbamazépine LP, ESL : acétate d'eslicarbazépine, NE : non estimée

## 09.2 Qualité de vie

Les scores moyens de qualité de vie (QOLIES-31<sup>13</sup>) dans la population FAS ont été de 65,4 points dans le groupe ESL et 66,0 points dans le groupe CBZ-LP à l'inclusion.

Au cours de l'étude, les scores moyens évalués ont été respectivement de :

- 72,0 et 71,6 points à la fin de la période d'évaluation de 26 semaines,
- 72,8 et 74,5 points à la fin de la période d'entretien de 26 semaines supplémentaires,
- 68,6 et 70,9 points à la visite finale/visite de sortie prématurée.

Ces données exploratoires ont suggéré une amélioration similaire de la qualité de vie dans les deux groupes de traitement.

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Données issues de l'étude BIA 2-093-311

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) a été de 75 % dans le groupe ESL et 78 % dans le groupe CBZ-LP ; les plus fréquents ont été :

- céphalées : 23 % dans le groupe ESL versus 22 % dans le groupe CBZ-LP
- sensations vertigineuses : 14 % versus 12 %
- nausées : 8% versus 10%
- rhinopharyngite : 8 % dans chaque groupe
- fatigue : 7 % dans chaque groupe
- somnolence : 7 % versus 8 %
- hypertension : 5 % versus 6 %
- augmentation des gamma-GT : 4% versus 15%

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 10 % dans le groupe ESL et 11 % dans le groupe CBZ-LP. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été :

- dans le groupe ESL : état de mal épileptique (n=3 patients [0,7 %]), lésion cranio-cérébrale et épilepsie (n=2 patients [0,5 %]),
- dans le groupe CBZ-LP : syncope (n=4 patients [1 %]), convulsion (n=3 patients [0,7 %]), appendicite, fibrillation auriculaire, lésion de la tête, hernie inguinale, crises partielles et embolie pulmonaire (n=2 patients [0,5 %]).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 14 % dans le groupe ESL et 18 % dans le groupe CBZ-LP. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été la fatigue (n=7 patients [1,7 %]) et les nausées (n=5 patients [1,2 %]) dans le groupe ESL et la dermatite allergique (n=7 patients [1,7 %]), les céphalées (n=6 patients [1,5 %]) et les nausées (n=5 patients [1,2 %]) dans le groupe CBZ-LP.



### 9.3.2 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR n°10 couvrant la période du 22 octobre 2015 au 21 octobre 2016.

Au cours de cette période, un nouveau signal potentiel a été évalué : syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique. A la date d'émission du PSUR, ce signal était toujours en cours d'évaluation.

### 9.3.3 Données issues du PGR

Depuis la dernière évaluation de ZEBINIX par la Commission, une information manquante a été ajoutée concernant les effets au long terme de ZEBINIX chez l'enfant (cf. ajout en gras ci-dessous).

Tableaux 6. PGR –Risques et informations manquantes

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hyponatrémie</li><li>- Réactions indésirables cutanées</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Modifications de la fonction thyroïdienne</li><li>- Elévation de l'INR et du temps de céphaline activé (TCA)</li><li>- Ischémie cardiovasculaire/cérébrale</li><li>- Risque de suicide (en tant que médicament anti-épileptique)</li><li>- Affections osseuses</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Exposition au cours de la grossesse</li><li>- Population pédiatrique (&lt; 2 ans)</li><li>- <b>Chez l'enfant : effets au long terme sur le développement cérébral, l'apprentissage, l'intelligence, la croissance, la fonction endocrine, la puberté et la fertilité</b></li><li>- Personnes âgées</li></ul>

### 9.3.4 Données issues du RCP

« Dans des études cliniques (traitement adjuvant et monothérapie), 2 434 patients souffrant d'épilepsie partielle ont été traités par acétate d'eslicarbazépine (1 983 patients adultes et 451 patients pédiatriques) et 51 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables observés étaient généralement d'intensité légère à modéré et sont apparus majoritairement au cours des premières semaines de traitement par acétate d'eslicarbazépine.

Les risques qui ont été identifiés pour Zebinix sont principalement des effets indésirables de classe dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des études contrôlées contre placebo lors d'un traitement adjuvant chez des patients épileptiques adultes ainsi que dans une étude contrôlée en monothérapie versus carbamazépine à libération prolongée, ont été : vertiges, somnolence, céphalée et nausées. La majorité des effets indésirables ont été rapportés chez <3% des sujets de chaque groupe.

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments incluant le syndrome de Stevens- Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation avec le traitement par Zebinix (voir rubrique 4.4). »

## 09.4 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication « en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée. », le laboratoire a fourni les données issues d'une étude de non-infériorité versus la carbamazépine LP (étude BIA 2-093-311) en double-aveugle évaluant l'acétate d'eslicarbazépine en monothérapie chez les patients présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Au cours de l'étude BIA 2-093-311, les patients ont été randomisés selon un schéma 1 :1 pour recevoir les traitements suivants : acétate d'eslicarbazépine à la dose de 800 à 1600 mg par voie orale une fois par jour ou carbamazépine LP à la dose de 200 à 600 mg par voie orale deux fois par jour. Les patients ont suivi plusieurs phases successives de traitement :

- une phase de sélection (1 semaine) suivi d'une phase de titration (1 semaine) et stabilisation (1 semaine) à l'issue de laquelle les patients recevaient acétate d'eslicarbazépine 800mg x1/jour ou carbamazépine LP 200 mg x2/jour (Dose A)
- une période d'évaluation de la dose reçue (26 semaines) au cours de laquelle si une crise se reproduisait, les patients entraient dans une nouvelle phase de titration pour recevoir une dose B (acétate d'eslicarbazépine 1200 mg x1/jour ou carbamazépine LP 400 mg x2/jour) ou une dose C (acétate d'eslicarbazépine 1600 mg x1/jour ou carbamazépine LP 600 mg x2/jour) si insuffisamment stabilisés
- une période d'entretien (26 semaines) suite à l'absence de crises pendant la période d'évaluation
- une phase d'extension en double-aveugle (jusqu'à la semaine 300) suivie d'une phase d'extension en ouvert, si applicable

Parmi les 401 patients randomisés et traités dans le groupe acétate d'eslicarbazépine, 68 %, 17 % et 15 % ont respectivement eu pour dernière dose de traitement 800 mg, 1200 mg et 1600 mg/j tandis que parmi les 412 patients randomisés et traités dans le groupe carbamazépine LP, 77 %, 15 % et 8 % ont eu respectivement pour dernière dose de traitement 400 mg, 800 mg et 1200 mg/jour.

Le nombre médian de crises au cours de l'année et des 3 derniers mois précédant l'étude a été respectivement de 4 et 2 crises pour les patients inclus dans les deux groupes. Environ un cinquième des patients (17 %) avaient reçu au moins un traitement antiépileptique antérieur.

L'étude BIA 2-093-311 a démontré la non-infériorité de l'acétate d'eslicarbazépine 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 26 semaines à la dernière dose de traitement évaluée, selon les conditions statistiques prédéfinies, en analyse per protocole et confirmée en analyse sur la population FAS avec une différence de -4,28 (IC<sub>95%</sub> [-10,30 ; 1,74]).

En termes de tolérance, le pourcentage de patients dans l'étude BIA 2-093-311 ayant présenté un événement indésirable (EI) a été de 75 % dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 78 % dans le groupe carbamazépine LP ; les plus fréquents ont été de type : céphalées, sensations vertigineuses, fatigue, rhinopharyngite, fatigue et somnolence. Il est à noter que le pourcentage d'EI de type augmentation des gamma-GT a été de 4 % dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 15 % dans le groupe carbamazépine LP. Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 10 % dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 11 % dans le groupe carbamazépine LP avec comme EI graves les plus fréquents dans le groupe acétate d'eslicarbazépine : l'état de mal épileptique (n=3 patients) les lésions cranio-cérébrales et l'épilepsie (n=2 patients). Les arrêts de traitement pour EI ont été de 14 % dans le groupe acétate d'eslicarbazépine et 18 % dans le groupe carbamazépine LP

Depuis la précédente évaluation par la Commission, un nouveau signal potentiel de syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique a été évalué dans le cadre du dernier PSUR actualisé. A la date d'émission du PSUR, ce signal était toujours en cours d'évaluation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des alternatives existantes, ZEBINIX 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, ZEBINIX n'est pas susceptible d'apporter de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

## 09.5 Programme d'études

Sans objet.

# 010 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<sup>14</sup>.

La carbamazépine, le lévétiracétam, la lamotrigine et l'oxacarbazépine 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 tolérées<sup>15</sup>.

ZEBINIX en monothérapie est une alternative en traitement de première intention dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie récemment diagnostiquée.

Pour rappel, le RCP de ZEBINIX 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. Les malformations les plus couramment rapportées sont une fente labiale, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Un traitement à base de plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à une monothérapie. Il est par conséquent important de favoriser la monothérapie autant que possible. La nécessité d'un traitement antiépileptique devra être réévaluée chez les patientes qui envisagent une grossesse. L'arrêt brutal du traitement par antiépileptiques devra être évité, étant donné la possibilité de récurrences de crises susceptibles d'avoir des conséquences délétères à la fois pour la mère et pour l'enfant.

Concernant le risque spécifique lié à l'eslicarbazépine, il n'existe pas de données concernant son utilisation chez la femme enceinte. En cas de grossesse sous acétate d'eslicarbazépine ou de grossesse envisagée au cours de ce traitement, il convient de réévaluer l'utilisation de ZEBINIX et de favoriser l'utilisation des doses minimales efficaces. La monothérapie sera privilégiée autant que possible au moins au cours des trois premiers mois de grossesse.

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

---

<sup>14</sup> NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

<sup>15</sup> Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

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

### 011.1 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.

► Cette spécialité entre 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 chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
  - son incidence,
  - du besoin médical à disposer 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 récemment diagnostiquées démontrée au cours d'une étude de non-infériorité versus carbamazépine LP,
  - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- ZEBINIX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEBINIX est important en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.**

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

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

### 011.2 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 26 semaines,
- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une meilleure tolérance de l'acétate d'eslicarbazépine par rapport aux autres traitements antiépileptiques,

la Commission considère que ZEBINIX 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 des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.

## 011.3 Population cible

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1 000<sup>16</sup>, soit 269 000 à 377 000 patients épileptiques. Les crises d'épilepsie partielle représentent environ 60% des crises d'épilepsie<sup>17</sup>, 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<sup>18,19,20</sup> la population cible de ZEBINIX en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire peut être estimée entre 96 600 à 158 200 patients.

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>16</sup> Jallon P. Épidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Rev Neurol 2004 ; 160 : 22-30

<sup>17</sup> Hauser WA et al. Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996 ; 73 : 576-86.

<sup>18</sup> HAS. Avis VIMPAT. 6 décembre 2017. Site HAS [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16249\\_VIMPAT\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT16249.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16249_VIMPAT_PIC_EI_Avis2_CT16249.pdf) [accédé le 13/08/2018]

<sup>19</sup> Nevitt SJ, Sudell M, Weston J et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 12.

<sup>20</sup> INSERM. Épilepsie. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie> [accédé le 13/08/2018]