

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 mai 2019

*perampanel***FYCOMPA 2 mg comprimé pelliculé**

B/7 (CIP : 34009 267 760 0 8)

B/28 (CIP : 34009 268 447 4 5)

**FYCOMPA 4 mg comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 267 762 3 7)

**FYCOMPA 6 mg comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 267 765 2 7)

**FYCOMPA 8 mg comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 267 767 5 6)

**FYCOMPA 10 mg comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 267 769 8 5)

**FYCOMPA 12 mg comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 267 771 2 8)

Laboratoire EISAI SAS

Code ATC	<b>N03AX22 (Autre antiépileptique)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie.  FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (voir rubrique 5.1 du RCP). »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 juillet 2012 Extension d'indication du 22 juin 2015 pour les crises généralisées tonico-cloniques. Spécialités faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 N Système nerveux N03 Antiépileptique N03A Antiépileptique N03AX Autre Antiépileptique N03X22 pérampanel

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités FYCOMPA inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21 mai 2014.

Dans son avis d'inscription du 24 juillet 2013 (crises partielles) et dans son avis d'extension d'indication (crises généralisées tonico-cloniques) du 5 octobre 2016, la Commission a considéré que le SMR de FYCOMPA était important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important dans l'ensemble de ses indications.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Dans le cadre du renouvellement de l'inscription de FYCOMPA, le laboratoire a déposé les données d'efficacité de 4 études. Trois de ces études ne sont pas détaillées dans le présent avis au vu de leur faiblesse méthodologique (études descriptives, rétrospectives)<sup>1,2,3</sup>.

Une étude de phase II<sup>4</sup> randomisée versus placebo et en double aveugle avait pour objectif principal d'évaluer l'impact du perampanel sur les fonctions cognitives (concentration et mémoire) d'adolescents âgés de 12 à 18 ans et ayant une épilepsie partielle réfractaire. Le critère de jugement principal était la variation du score de l'échelle « CDR (Cognitive Drug Research) System Global Cognition Score » après 19 semaines de traitement (dont 6 semaines de titration). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes d'étude.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance.

#### Etude 307<sup>5</sup>

Il s'agit d'une étude de suivi en ouvert et non comparative des études de phase III 304, 305 et 306 sur lesquelles a reposé l'évaluation de l'efficacité de FYCOMPA sur les crises partielles<sup>6</sup> ; dans cette étude, tous les patients étaient traités par perampanel (les patients qui recevaient le placebo dans les études 304, 305 ou 306 ont été mis sous perampanel). Cette étude a inclus 1218 patients. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance à 4 ans du perampanel. La dose moyenne journalière reçue de perampanel a été de 10.1 +/- 2.3 mg.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans cette étude ont été par ordre décroissant les vertiges, la somnolence, les maux de tête, la fatigue, la prise de poids, l'irritabilité et la nasopharyngite. Concernant les événements indésirables graves, les plus fréquemment rapportés ont été : convulsions (n=43), état de mal épileptique (n=16), épilepsie (n=15), agressions (n=14), pneumonie (n=13) et blessures à la tête (n=12).

Onze décès ont été rapportés dans cette étude. Un décès lié à des convulsions a été considéré comme possiblement lié au traitement.

#### Données des PSUR 7 à 11 couvrant la période du 23 juillet 2015 au 22 juillet 2018)

Au cours de ce suivi, un nouveau cas spontané de DRESS syndrome a été notifié. Il s'agissait du 2<sup>e</sup> cas déclaré dans le cadre de la surveillance post commercialisation.

Suite à l'analyse de ces deux cas et de l'effet de classe connu de DRESS syndrome avec les anti-épileptiques, la causalité entre l'utilisation de FYCOMPA et la survenue de DRESS syndrome n'a pu être exclue.

<sup>1</sup> Garamendi-Ruiz I and al. One year clinical experience of perampanel in Spain: a multicenter study of efficacy and tolerability. *Epileptic disorders* 2016;18:173-80

<sup>2</sup> De Liso P. and al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescent with refractory epilepsies. *Epilepsy research* 2016;127:93-100

<sup>3</sup> Villanueva V. and al. Safety, efficacy and outcome related factors of perampanel over 12 months in a real world setting the FYDATA study 2016;126:201-10

<sup>4</sup> Kimford J. Meador and al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia* 2016;57: 243-51.

<sup>5</sup> Krauss Gregory L and al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 5 years in an open label extension of phase III randomized trials. *Epilepsia*. 2018;59:866-76

<sup>6</sup> Avis CT initial FYCOMPA du 24 juillet 2013 : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/fycompa\\_ins\\_avis2modifie\\_ct12762.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/fycompa_ins_avis2modifie_ct12762.pdf)

► Des modifications de RCP ont été réalisées en date du 18 avril 2018 suite au signal mentionné ci-dessus, à savoir l'ajout de « réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) » dans les rubriques « 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi » ainsi que « 4.8 Effets indésirables ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité FYCOMPA est estimé à 27 732.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie pharmaco-résistante et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>7</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 octobre 2016, la place de FYCOMPA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 octobre 2016 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► Les crises d'épilepsie sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie peut à moyen et à long terme entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

► FYCOMPA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives.

► Les spécialités FYCOMPA représentent une alternative dans le traitement des crises partielles ou généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie, en association à d'autres antiépileptiques (soit après échec d'au moins 2 monothérapies).

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données (absence de nouvelles données pertinentes d'efficacité ou de qualité de vie) l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : FYCOMPA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des crises d'épilepsie partielle réfractaire avec ou sans généralisation secondaire et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans.

---

<sup>7</sup> National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137]. 2012.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FYCOMPA reste important dans les indications de l'AMM.

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

► **Conditionnements :**

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