



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 AVRIL 2021

#### *Lacosamide*

**VIMPAT 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé pelliculé**

**VIMPAT 10 mg/ml, sirop**

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

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement, en association, des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie<sup>1</sup> associée à une bonne tolérance du traitement, si cela est possible. Si cela n'est pas possible, le traitement médicamenteux vise à réduire le nombre de crises, avec la meilleure qualité de vie possible. La stratégie thérapeutique doit être individualisée, en accord avec le patient et/ou sa famille et/ou son représentant légal, en

<sup>1</sup> La réponse au traitement est définie par l'absence de crise d'épilepsie pendant une durée de trois fois la durée de l'intervalle entre deux crises avant la mise en place du traitement, ou pendant 12 mois (146) (accord d'experts).

fonction des caractéristiques du patient (sexe, âge, etc.), du type de crise, du diagnostic syndromique, des médicaments et thérapeutiques existantes, des comorbidités et du mode de vie du patient.

On utilisera en première ligne une monothérapie antiépileptique. Lorsque la première ligne de traitement n'est pas suffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une monothérapie avec une autre molécule (qui peut être une alternative de première ou de deuxième ligne) doit être instaurée. La période de substitution d'antiépileptique doit être suivie avec attention. Dans la majorité des cas, il est recommandé d'utiliser une bithérapie antiépileptique lorsque deux monothérapies successives, adaptées au diagnostic de crise ou au diagnostic syndromique et à doses optimales n'ont pas permis un contrôle complet des crises.

### **Place du médicament**

VIMPAT (lacosamide) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par lacosamide dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires devra être pesé, en tenant compte de la tolérance du produit, des effets sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques, ainsi que des effets observés chez les patients avec un diagnostic spécifique. Compte tenu du risque d'aggravation des myoclonies et de l'absence d'efficacité sur les absences, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par lacosamide sont les patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires isolées.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée</b>	Traitement, en association, des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de supériorité du lacosamide par rapport au placebo sur le risque de développer des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) sur 24 semaines de traitement, chez des patients ayant une épilepsie généralisée idiopathique traités par un à trois antiépileptiques,</li> </ul> <p>mais eu égard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au besoin médical partiellement couvert,</li> <li>- à l'absence de données contrôlées versus comparateur actif,</li> <li>- à l'aggravation potentielle des myoclonies,</li> </ul> <p>la Commission considère que VIMPAT (lacosamide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises généralisée tonico-cloniques primaires.</p>
<b>ISP</b>	VIMPAT (lacosamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>VIMPAT (lacosamide) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.</p> <p>Le bénéfice potentiel d'un traitement par lacosamide dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires devra être pesé, en tenant compte de la tolérance du produit, des effets sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques, ainsi que des effets observés chez les patients avec un diagnostic spécifique. Compte tenu du risque de l'aggravation des myoclonies et de l'absence d'efficacité sur les absences, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par lacosamide sont les patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires isolées.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible de VIMPAT (lacosamide) dans l'extension d'indication peut être estimée à 60 000 patients au maximum.
<b>Recommandations</b>	<b>Sans objet</b>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de VIMPAT (lacosamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « **Traitement en association, des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique** » (AMM du 1<sup>er</sup> décembre 2020).

Pour rappel, les spécialités VIMPAT (lacosamide) ont antérieurement été évaluées par la Commission de la Transparence dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire :

- chez les patients atteints d'épilepsie âgés de 16 ans et plus :
  - ✓ en association - Avis CT du 4 mars 2009<sup>2</sup> (SMR important, ASMR V par rapport aux autres thérapeutiques disponibles), Avis CT de renouvellement du 22 juillet 2015<sup>3</sup> (SMR important)
  - ✓ en monothérapie - Avis CT du 6 décembre 2017<sup>4</sup> (SMR important, ASMR V chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée)
- chez les enfants à partir de 4 ans :
  - ✓ en monothérapie et en association - Avis CT du 17 octobre 2018<sup>5</sup> (SMR important, ASMR V).

Le mécanisme d'action responsable des effets antiépileptiques du lacosamide chez l'homme n'est pas complètement élucidé. Des études électrophysiologiques *in vitro* ont montré que le produit favorise de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants.

## 02 INDICATIONS

---

Vimpat est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

Vimpat est indiqué **en association**

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.
- **dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.**

## 03 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.

---

<sup>2</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/vimpat\\_-\\_ct-6048.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/vimpat_-_ct-6048.pdf)

<sup>3</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13606\\_VIMPAT\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT13606.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13606_VIMPAT_PIS_RI_Avis2_CT13606.pdf)

<sup>4</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16249\\_VIMPAT\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT16249.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16249_VIMPAT_PIC_EI_Avis2_CT16249.pdf)

<sup>5</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16742\\_VIMPAT\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16742.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16742_VIMPAT_PIC_EI_Avis3_CT16742.pdf)

### 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. Le tableau ci-dessous présente des informations supplémentaires.

	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 (dans le traitement des crises partielles)*

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 EI 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 (dans le traitement des crises partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires)*

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 (monothérapie initiale ou conversion à la monothérapie dans le traitement des crises partielles ou en association dans le traitement des crises partielles ou en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires)*

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 **d'arythmies cardiaques graves** et des EI affectant le système nerveux central (voir rubrique 4.8). 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).

Chez des patients qui développent une arythmie cardiaque grave, une évaluation clinique du rapport bénéfique/risque doit être réalisée et, si nécessaire, le lacosamide doit être interrompu.

#### 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). 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).

### *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). 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 souhaités.

### *Monothérapie (dans le traitement des crises partielles)*

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

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop et de volumes de solution pour perfusion, par administration, en fonction de la dose prescrite et de la masse corporelle. Le volume précis de sirop ou de solution pour perfusion est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses en monothérapie à administrer deux fois par jour chez les enfants âgés de 4 ans et plus, pesant moins de 40 kg (1):

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose maximale recommandée
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17,5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Doses en monothérapie à administrer deux fois par jour chez les enfants âgés de 4 ans et plus, pesant de 40 kg à moins de 50 kg (1) (2):

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22,5 ml (225 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

(2) La posologie chez les adolescents de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

*Traitement en association (dans le traitement des crises partielles ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires)*

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 rubriques 4.8 et 5.2) 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

Les tableaux ci-dessous offrent des exemples de volumes de sirop et de volumes de solution, par administration, selon la dose prescrite et de la masse corporelle. Le volume précis de sirop ou de solution pour perfusion est calculé en fonction de la masse corporelle exacte de l'enfant.

Doses de traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant moins de 20 kg(1)** :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg)	0,6 ml/kg (6 mg/kg) Dose maximale recommandée
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1,5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4,5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7,5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

Doses de traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 20 kg et 30 kg (1)** :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg)	0,5 ml/kg (5 mg/kg) Dose maximale recommandée
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12,5 ml (125 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.



Doses de traitement en association à **prendre deux fois par jour** pour des enfants à partir de 4 ans **pesant entre 30 kg et 50 kg (1)** :

Poids	0,1 ml/kg (1 mg/kg) Dose initiale	0,2 ml/kg (2 mg/kg)	0,3 ml/kg (3 mg/kg)	0,4 ml/kg (4 mg/kg) Dose maximale recommandée
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3,5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10,5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4,5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13,5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

(1) Les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg doivent de préférence commencer le traitement avec Vimpat 10 mg/ml sirop. Vimpat 10 mg/ml solution pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale n'est temporairement pas possible.

### *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.

### Mode d'administration

Le lacosamide sous forme de comprimé pelliculé est à usage oral. Il peut être pris avec ou sans nourriture.

Le lacosamide sous forme de sirop est à usage oral.

Bien agiter le flacon de Vimpat avant utilisation. Le lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture. Le lacosamide en sirop est fourni avec un gobelet doseur gradué (pour les patients pesant 50 kg ou plus) et avec une seringue pour administration orale avec adaptateur (pour les patients pesant moins de 50 kg).

La solution pour perfusion doit être administrée sur une période de 15 à 60 minutes deux fois par jour. Une durée de perfusion d'au moins 30 minutes est recommandée pour l'administration d'une dose > 200 mg par perfusion (c'est-à-dire > 400 mg/jour). Lacosamide UCB solution pour perfusion peut être administrée par voie intraveineuse sans dilution ou peut être diluée avec du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), solution pour préparations injectables, du glucose 50 mg/ml (5 %), solution pour préparations injectables, ou du Ringer lactate, solution pour préparations injectables.

### **▸ Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le lacosamide doit être administré avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR (carbamazépine, lamotrigine, eslicarbazépine, prégabaline) et chez ceux traités par des antiarythmiques de classe I. Toutefois, les analyses de sous-groupes au cours des essais cliniques n'ont pas identifié d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'espace PR chez les patients en cas d'administration concomitante de carbamazépine ou de lamotrigine.

### **▸ Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Nouvelle survenue ou aggravation potentielle de crises myocloniques

De nouvelles survenues ou aggravations de crises myocloniques ont été rapportées chez l'adulte et les patients pédiatriques présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP), en particulier pendant la période de titration. Chez les patients présentant plus d'un type de crises, le bénéfice observé pour le contrôle d'un type de crise doit être pondéré par toute aggravation observée d'un autre type de crise.

#### Dégradation électro-clinique potentielle en cas de syndromes épileptiques pédiatriques spécifiques

La tolérance et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques présentant des syndromes épileptiques avec des crises partielles et généralisées coexistantes n'ont pas été déterminées.

Le terme d'épilepsie recouvre plusieurs maladies neurologiques ayant pour point commun la répétition de crises épileptiques spontanées.<sup>9</sup> En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0‰ chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans. L'incidence annuelle chez l'enfant et l'adolescent est estimée à 70 nouveaux cas pour 100 000 individus. Chez l'adulte, elle est de 30 pour 100 000 de 20 à 64 ans et de 100 pour 100 000 chez les plus de 65 ans.<sup>10</sup>

Dans la mesure du possible, un diagnostic à trois niveaux (type de crise, type d'épilepsie, syndrome épileptique) doit être recherché, ainsi que l'étiologie de l'épilepsie.

Le point de départ de la classification de l'épilepsie est la détermination du type de crise.<sup>11</sup> Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau. Les crises sont classées en crises focales, crises généralisées et crises de point de départ inconnu.

Le deuxième niveau est le type d'épilepsie qui comprend les épilepsies généralisées, les épilepsies focales, les épilepsies généralisées et focales combinées, et les épilepsies de type inconnu.

Le troisième niveau est le diagnostic de syndrome épileptique, défini par l'association de caractéristiques cliniques et paracliniques, comme le type de crises, les caractéristiques d'EEG et d'imagerie. Il s'appuie souvent sur des caractéristiques dépendantes de l'âge comme l'âge de début et de rémission (le cas échéant), les facteurs déclenchants, la variation diurne, et parfois le pronostic.

L'étiologie se divise en six groupes étiologiques, sélectionnés pour leurs conséquences thérapeutiques potentielles. La neuro-imagerie, idéalement l'IRM morphologique, permet de diagnostiquer une étiologie structurale à l'origine de l'épilepsie du patient. Les cinq autres groupes étiologiques sont génétique, infectieux, métabolique, immunitaire, et de cause inconnue. L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique.

De nombreuses épilepsies sont associées à des comorbidités, telles que des troubles d'apprentissage, des problèmes psychologiques et comportementaux. Il est important de tenir compte de ces comorbidités à chaque étape de la classification, afin de permettre une prise en charge appropriée.

La maladie revêt un certain nombre de spécificités chez l'enfant, de nature épidémiologique, étiologique, clinique ou thérapeutique. L'âge de début de la maladie détermine souvent le type du syndrome épileptique, dont la gravité varie en fonction de divers facteurs (état de maturation cérébrale, agression cérébrale sous-jacente, prédisposition génétique...). Les enfants ayant une épilepsie sont plus souvent atteints de pathologie neurodéveloppementale que la population générale des enfants du même âge. Les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents sont les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (environ 30% des cas), le trouble du développement intellectuel et les troubles du spectre de l'autisme. Par ailleurs, les troubles anxiodépressifs sont également plus fréquents chez les enfants épileptiques.

Les épilepsies généralisées (EG) se caractérisent par la survenue de crises généralisées (absences, crises tonico-cloniques et crises myocloniques, crises cloniques, toniques et atoniques). Elles se distinguent des épilepsies « focales » par le fait que les mécanismes impliqués concernent de manière bilatérale certaines structures cérébrales. La survenue de crises

<sup>6</sup> HAS Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes - octobre 2020. Recommandations pour la pratique clinique. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes)

<sup>7</sup> NICE - Epilepsies: diagnosis and Management. Mis à jour le 11 février 2020.

<sup>8</sup> SRLF - SFMU. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. 2018.

<sup>9</sup> L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes : 1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ; 2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ; 3. Diagnostic d'un syndrome épileptique. ILAE 2017.

<sup>10</sup> Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.

<sup>11</sup> Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-42.

généralisées tonico-cloniques (CGTC) est l'un des plus importants facteurs de risque de complications et de comorbidités liés aux crises chez les patients épileptiques. Leur prévention est donc un aspect important de la prise en charge thérapeutique des épilepsies idiopathiques généralisées et des épilepsies focales.

Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI)<sup>12</sup> sont un groupe fréquent et reconnu d'épilepsies généralisées. Les EGI répondent à des critères électrocliniques précis. Il s'agit d'EG dans lesquelles toutes les crises sont généralisées d'emblée, avec comme expression EEG une décharge généralisée, bilatérale, synchrone et symétrique. Les patients présentent en général un état intercritique normal, sans anomalies neurologiques ou neuroradiologiques. Les EGI incluent quatre syndromes épileptiques bien établis, défini par le type de crise principal et par l'âge de survenue : l'épilepsie-absences infantile, l'épilepsie-absences juvénile, l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques. Ces EG sont supposées avoir une étiologie génétique et leur apparition se produit presque toujours pendant l'enfance ou l'adolescence ; certains patients développent ce type d'épilepsie après la deuxième décennie de vie, rarement plus tard.

L'épilepsie-absences infantile débute généralement entre 4 et 8 ans, avec un pic d'apparition entre 5 et 7 ans. Cette épilepsie se caractérise par la survenue de très nombreuses absences quotidiennes qui durent 5 à 15 secondes et sont facilement déclenchées par l'hyperventilation. Ultérieurement, à l'approche de la puberté, des CGTC peuvent survenir.

L'épilepsie-absences juvénile débute entre 7 et 17 ans, avec un pic d'apparition entre 10 à 12 ans. Les absences sont moins fréquentes, plus longues, avec une rupture de contact moins complète que dans l'épilepsie-absences infantile. Les patients ont également plus souvent des CGTC et des myoclonies, qui peuvent parfois précéder l'apparition des absences.

L'épilepsie myoclonique juvénile apparaît entre 12 et 18 ans. Elle se caractérise par la survenue, le plus souvent matinale, de myoclonies bilatérales, sans troubles de la conscience, précédant parfois une CGTC ; des absences rares et brèves peuvent survenir.

L'épilepsie avec crises grand mal du réveil se caractérise par des CGTC survenant de façon élective dans les deux heures qui suivent le réveil. Elle débute entre 5 et 25 ans, principalement dans la deuxième décennie. Ce syndrome a été intégré avec les EGI caractérisées par des CGTC isolées, non liées au réveil, dans la catégorie « épilepsie avec CGTC prédominantes » ; des absences et des myoclonies peu fréquentes peuvent survenir.

Les traitements des épilepsies sont médicamenteux dans la grande majorité des cas. Ces traitements permettent de contrôler les crises dans une majorité des cas. Ils agissent à différents niveaux : blocage des canaux synaptiques sodium, potassium ou calcium, inhibition de certains acides aminés excitateurs, stimulation d'autres molécules ayant un effet inhibiteur comme le GABA. Ces molécules ont un profil d'efficacité qui diffère selon le type de syndrome épileptique. Le choix s'appuie donc sur le diagnostic syndromique, mais aussi sur l'âge, le sexe, l'existence d'éventuelles comorbidités associées, tout en tenant compte du profil de tolérance de la molécule.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Selon les études, le pourcentage de patients épileptiques nouvellement diagnostiqués insuffisamment contrôlés par les médicaments actuellement disponibles et/ou souffrant d'effets indésirables liés à la prise de ces médicaments varie entre 20 et 40%.

La mise à disposition de molécules plus efficaces et/ou présentant moins d'effets indésirables (sédation, troubles neuropsychiques, réactions cutanées, modifications du poids, troubles hématologiques et hépatiques...) permettrait d'améliorer le contrôle de la maladie et la qualité de vie des patients, en particulier dans les situations de pharmacorésistance<sup>13</sup>. Il persiste un besoin médical de nouvelles options thérapeutiques.

---

<sup>12</sup> Scheffer IE, et al. ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981. 22. 2017;58(4): 512-521.

<sup>13</sup> L'International League Against Epilepsy définit le terme de pharmacorésistance comme étant l'échec de deux schémas thérapeutiques différents convenablement choisis et utilisés et bien tolérés (que ce soit en mono ou en polythérapie).

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VIMPAT (lacosamide) sont les médicaments utilisés en association chez dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de l'âge de 4 ans ayant une épilepsie généralisée idiopathique.

### 05.1 Médicaments

**Antiépileptiques indiqués dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'adulte et l'enfant. Ces médicaments sont tous pris en charge par l'Assurance Maladie.**

NOM DCI (ATC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Blocage du canal Na<sup>+</sup> - Atténuation de l'excitabilité neuronale*</b>				
<b>TEGRETOL et génériques</b>  <b>carbamazépine</b> (Dérivés du carboxamide) Novartis Pharma	Chez l'adulte et l'enfant soit <b>en monothérapie</b> soit <b>en association</b> à un autre traitement antiépileptique • <b>Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ;</b> • <b>Traitement des épilepsies généralisées :</b> crises tonico-cloniques.	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
<b>DI-HYDAN</b>  <b>phénytoïne</b> (Hydantoïne et dérivés) Efisciens Limited	Chez l'adulte et l'enfant soit <b>en monothérapie</b> soit <b>en association</b> à un autre traitement antiépileptique; • <b>Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ;</b> • <b>Traitement des épilepsies généralisées :</b> crises tonico-cloniques.	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet.
<b>DIPHANTE</b>  <b>phénytoïne</b> (Hydantoïne et dérivés)	Traitement des <b>crises tonico-cloniques généralisées</b> (« grand mal ») et <b>des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association.</b>	20/03/2019 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association.

<i>Cevibra</i>	DIPHATE ne doit jamais être utilisé pour traiter les absences.			
<b>LAMICTAL et génériques</b> <b>lamotrigine</b> (Autres) GlaxoSmithKline	Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.</li> <li>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.</li> </ul> Enfants et adolescents de <b>2 à 12 ans</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement <b>en association</b> des <b>épilepsies partielles et généralisées</b>, incluant crises tonicocloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut</li> <li>Traitement en monothérapie des absences typiques</li> </ul>	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet
<b>Mécanisme d'action multiple / Autres*</b>				
<b>DEPAKINE MICROPAKINE LP</b> <b>valproate de sodium</b> (Dérivés d'acide gras) Sanofi-Aventis	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit <b>en association</b> à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Traitement des épilepsies généralisées</b> : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ;</li> <li><b>Traitement des épilepsies partielles</b> : crises partielles <b>avec ou sans généralisation secondaire</b>.</li> </ul> Chez l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.</li> </ul>	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet
		16/10/2002 (Inscription MICROPAKINE LP en complément de gamme)		Complément de gamme justifié (ASMR IV) utile notamment chez l'enfant de moins de 6 ans
<b>EPITOMAX et génériques</b> <b>topiramate</b> (Autres) Janssen-Cilag	<b>En monothérapie</b> chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de <b>plus de 6 ans</b> dans l' <b>épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonicocloniques généralisées</b> . <b>En association</b> aux autres antiépileptiques chez l'enfant <b>à partir de 2 ans</b> , l'adolescent et l'adulte dans l' <b>épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou</b>	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet

	dans les <b>crises tonico-cloniques généralisées</b> , ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.			
<b>KEPPRA et génériques</b>  <b>lévétiracétam</b> (Autres) UCB Pharma	KEPPRA est indiqué en association : <ul style="list-style-type: none"> <li>dans le traitement des <b>crises partielles avec ou sans généralisation secondaire</b> chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson <b>à partir de 1 mois</b> présentant une épilepsie.</li> <li>dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile</li> <li>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.</li> </ul>	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet
<b>LEVIDCEN</b>  <b>lévétiracétam</b> (Autres) Advicenne	LEVIDCEN est indiqué en association : <ul style="list-style-type: none"> <li>dans le traitement des <b>crises partielles avec ou sans généralisation secondaire</b> chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson <b>à partir de 1 mois</b> présentant une épilepsie.</li> <li>dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile</li> <li>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.</li> </ul>	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles
<b>Renforcement de la transmission synaptique GABAergique, inhibitrice*</b>				
<b>GARDENAL et génériques</b>  <b>phénobarbital</b> (Barbiturique et dérivés) Sanofi-Aventis	Chez l'adulte et l'enfant soit <b>en monothérapie</b> soit <b>en association</b> à un autre traitement antiépileptique <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement des <b>épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire</b> ;</li> <li>Traitement des <b>épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques</b></li> </ul>	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
<b>KANEURON</b>		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.

<b>phénobarbital</b> (Barbiturique et dérivés) Serb				
<b>ALEPSAL</b>  <b>phénobarbital/ caféine anhydre</b> (Barbiturique et dérivés) Genevrier		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
<b>RIVOTRIL</b>  <b>clonazepam</b> (Dérivés des BZD) Roche	Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en <b>monothérapie temporaire</b> , soit en <b>association</b> à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Traitement des épilepsies généralisées</b>: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut;</li> <li>• <b>Traitement des épilepsies partielles</b>: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</li> </ul>	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet
<b>URBANYL</b>  clobazam (Dérivés des BZD) Sanofi-Aventis	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en <b>association</b> à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• dans le traitement des <b>épilepsies généralisées</b> : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.</li> <li>• dans le traitement des <b>épilepsies partielles</b> (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).</li> </ul>	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet
<b>LIKOZAM</b>  <b>clobazam</b> (Dérivés des BZD) Advicenne	<b>En association</b> avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans, <b>lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée</b> (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).	21/09/2016 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.
<b>MYSOLINE</b>	Chez l'adulte et l'enfant soit en <b>monothérapie</b>	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet

<b>primidone</b> (Barbiturique et dérivés) Serb	soit <b>en association</b> à un autre traitement antiépileptique <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Traitement des épilepsies généralisées</b> : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.</li> <li>• <b>Traitement des épilepsies partielles</b> : crises partielles <b>avec ou sans généralisation secondaire</b>.</li> </ul>			
<b>Blocage du canal Ca++ - Atténuation de l'excitabilité neuronale*</b>				
<b>ZARONTIN</b> <b>ethosuximide</b> (Dérivés succinimide) Essential Pharma LTD	Chez l'adulte et l'enfant : soit <b>en monothérapie</b> , soit <b>en association</b> à un autre traitement antiépileptique: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Traitement des épilepsies généralisées</b> : absences, crises myocloniques et atoniques</li> </ul>	05/07/2017 RI	Important	
<b>Atténuation de la transmission synaptique glutamatergique, excitatrice*</b>				
<b>FYCOMPA</b> <b>pérampanel</b> (Autres) Eisai S.A.S.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• en association, pour le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients âgés de 12 ans et plus</li> <li>• en association dans le <b>traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires</b> chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique</li> </ul>	24/07/2013	Important	ASMR V
		05/10/2016		ASMR V

\* Trois principaux mécanismes d'action sont décrits pour ces médicaments : Renforcement de la transmission synaptique GABAergique, inhibitrice ; Atténuation de la transmission synaptique glutamatergique, excitatrice. ; Atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone. Pour certaines molécules, les mécanismes semblent multiples (valproate de sodium, topiramate, zonisamide) ce qui pourrait expliquer leur plus large spectre d'efficacité.

FYCOMPA (pérampanel) - dispose d'une extension d'indication en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTP) chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) ; Ce dossier est en cours d'évaluation par la CT dans cette extension d'indication pédiatrique à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent chez l'adulte et dans l'attente des conclusions de la Commission chez l'enfant âgés de 7 à 11 ans.



## Autres traitements médicamenteux

Chez tout patient sous traitement antiépileptique au long cours, quel que soit son âge et son sexe, une évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose doit être effectuée afin de mettre en place une démarche préventive au cas par cas, car il existe un risque de perturbation du métabolisme phosphocalcique et de déminéralisation osseuse.

La supplémentation en vitamine D peut être indiquée chez l'enfant et l'adolescent pendant la période de croissance et chez tous les patients en fonction de l'état de santé, des traitements (interaction avec le métabolisme phosphocalcique), de l'exposition au soleil, de la pigmentation cutanée, en cas de vie en institution et chez les personnes à mobilité réduite.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les règles hygiéno-diététiques sont importantes dans la prise en charge des épilepsies généralisées idiopathiques (EGI).

Des approches dites palliatives, visant à diminuer la fréquence des crises font appel à des méthodes de neurostimulation. L'indication d'une stimulation du nerf vague (SNV) est posée avec l'aval du centre expert mais le suivi peut être fait par un neurologue, un neuropédiatre, un médecin formé à l'épileptologie et à l'utilisation de la SNV ou une infirmière clinicienne/IPA formée, ce qui simplifie le suivi des patients.

Le régime cétogène reste une option thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes.

Ces traitements de recours relèvent de centres experts.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de VIMPAT (lacosamide) dans l'indication AMM sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité VIMPAT (lacosamide) dispose d'une AMM dans l'indication aux Etats-Unis.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	En cours	AMM
Espagne	Non sollicitée	-
Italie	Non sollicitée	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	4 mars 2009 Inscription sécurité sociale (à l'exception des boîtes de 168 comprimés et de la solution pour perfusion) et collectivités.
<b>Indication</b>	VIMPAT est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Le choix du traitement anti-épileptique dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient.</p> <p>Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention, en particulier la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur effet bénéfique/risque comparativement à la phénytoïne et au phénobarbital (recommandation de grade C). Un traitement à doses optimales par la carbamazépine doit être utilisé au moins une fois dans le cadre de cette monothérapie (accord d'experts). Les autres alternatives thérapeutiques sont la gabapentine, la lamotrigine, et le lévétiracetam.</p> <p>En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquate du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement. Au moins deux monothérapies différentes doivent être tentées. Dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, la carbamazépine et le valproate de sodium constituent les traitements de référence. L'oxcarbazépine, la lamotrigine et la gabapentine sont indiquées en monothérapie de première intention ou en association. Depuis ces recommandations, le lévétiracetam a également obtenu une AMM (2005) en monothérapie de première intention.</p> <p>L'utilisation d'une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques est déconseillée (Grade C).</p> <p>L'addition d'un second antiépileptique est recommandée en cas de réponse insuffisante aux monothérapies précédentes. VIMPAT représente donc un moyen thérapeutique venant s'ajouter aux traitements déjà disponibles.</p>
<b>ASMR</b> (libellé)	En association dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus, VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22 juillet 2015 Renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	VIMPAT est indiqué <u>en association</u> dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	6 décembre 2017 Extension d'indication
<b>Indication</b>	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.

<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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. 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).
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu de : - 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 du 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.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17 octobre 2018 Extension d'indication
<b>Indication</b>	« VIMPAT est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez <u>les enfants à partir de 4 ans</u> présentant une épilepsie. »
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	VIMPAT est une alternative en traitement de première intention en monothérapie et une alternative en traitement de 2 <sup>ème</sup> intention en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu de : - la démonstration de la supériorité du lacosamide, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises par rapport au placebo, - l'absence de comparaison directe à des comparateurs cliniquement pertinents actifs, - du besoin médical à disposer de nouveaux traitements pour la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant, la Commission considère que VIMPAT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription des spécialités VIMPAT (lacosamide) dans le traitement des crises généralisées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgés de 4 ans et plus repose sur les données suivantes :

- une étude de phase 2 SP0961 (NCT01118949)<sup>14</sup> ouverte, non comparative, réalisée chez 49 patients (âgés de 16 à 65 ans) ayant une épilepsie généralisée idiopathique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la forme orale du lacosamide - et son extension SP0962 ;
- une étude de phase 3 SP0982/VALOR (NCT02408523)<sup>15</sup>, multicentrique, randomisée, double-aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 242 patients âgés d'au moins 4 ans ayant

<sup>14</sup> Wechsler RT, Yates SL, Messeneimer J. Lacosamide for uncontrolled primary generalizes tonic-clonic seizures: an open-label pilot study with 50-week extension. *Epilepsy Research* vol 130, february 2017 13-20.

<sup>15</sup> Vossler DG, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;0:1-9. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.

une épilepsie généralisée idiopathique traités pour des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) incontrôlées par un à trois antiépileptiques, indépendamment du nombre d'échecs de traitement antiépileptique (PIP EMEA-000402-PIP03-17-M03) ;

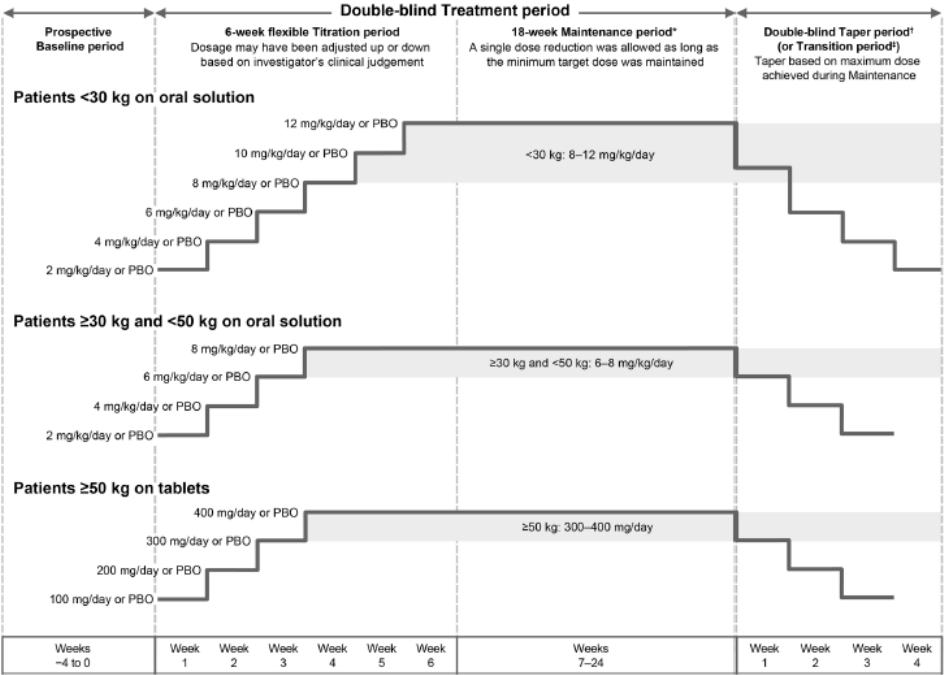
- le rapport intermédiaire d'un suivi observationnel EP0012/VALUE sur 5 ans de patients pré-inclus (randomisés ou non) dans l'étude SP0982/VALOR (fin prévue pour 2024). Les données de ce suivi sont résumées au paragraphe 08.3 Tolérance.<sup>16</sup>
- une étude de phase 2/3 EP0060 (NCT02710890), multicentrique, ouverte ayant évalué la tolérance et la pharmacocinétique du lacosamide sous forme de solution IV 10 mg/ml, en association, chez 103 patients épileptiques âgés de 1 mois à 16 ans ; 12 patients étaient traités pour une épilepsie généralisée. Cette étude ne sera pas décrite.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude SP0982 (VALOR)

Référence	Etude SP0982 (VALOR) - Etude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, groupes parallèles, multicentrique, pour
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02408523
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du lacosamide comme traitement adjuvant dans les crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) incontrôlées chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 4 ans ayant une épilepsie généralisée idiopathique (EGI) traités par un à trois antiépileptiques, indépendamment du nombre d'échecs de traitement antiépileptique.
Type de l'étude	Étude de phase 3 de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, double-aveugle, en groupes parallèles, avec une stratification selon la fréquence des crises ( $\leq 2$ crises sur 28 jours ou $> 2$ crises sur 28 jours) pendant une période de pré-sélection de 16 semaines avant randomisation et selon l'âge au moment du consentement - de 4 à 11 ans, de 12 à 17 ans, 18 ans ou plus ( <i>amendements 1 et 2</i> ).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 23 avril 2015 - dernière visite du dernier patient inclus : 27 mai 2019 Etude conduite dans 115 centres : Etats-Unis, Porto Rico, Brésil, Mexique, Europe [Allemagne, Belgique, Espagne, France (4 centres ayant inclus 5 patients), Hongrie, Italie, Pologne, Portugal, République tchèque, Slovaquie, Bulgarie, Roumanie, Russie, Turquie], Australie, Chine, Israël, Japon, Corée du Sud, Taïwan.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hommes ou femmes âgés d'au moins 4 ans</li> <li>- Diagnostic d'EGI avec des crises généralisées tonico-cloniques primaires (type IIE) selon la classification de l'<i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) de 1981, confirmé au moins 24 semaines avant la première visite (visite 1) et un début de la maladie avant l'âge de 30 ans</li> <li>- Antécédent d'au moins 3 crises généralisées tonico-cloniques primaires survenues au cours d'une période de pré-sélection de 16 semaines avant randomisation (12 semaines précédant la visite 1 et 4 semaines de pré-inclusion post visite 1), distribuées de la manière suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins 2 crises généralisées tonico-cloniques primaires pendant les 12 premières semaines de la période de pré-sélection, et</li> <li>• au moins une crise dans les 8 premières semaines et dans les 8 dernières semaines de la période de pré-sélection</li> </ul> </li> <li>- Si une IRM ou un TDM ont été effectués, aucune anomalie évolutive ou lésion pouvant être associée à une épilepsie focale ne devra avoir été détectée</li> <li>- Traitement à posologie stable par 1 ou 2 traitement(s) antiépileptique(s) non-benzodiazépinique(s) associé(s) ou non à une benzodiazépine pendant au moins 28 jours avant la visite 1, avec ou sans stimulation du nerf vague stable concomitante (mise en place depuis au moins 6 mois avant la visite 1, réglages stables depuis au moins 28 jours)</li> </ul>

<sup>16</sup> Rapport intermédiaire du 12 juillet 2019 sur les données disponibles au gel de la base du 28 novembre 2018

	<p>- Tracé EEG compatible avec une épilepsie généralisée idiopathique, confirmé par une lecture centralisée (<i>amendement 3</i>)</p>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<p>- Antécédents de crises partielles ou résultats d'EEG indiquant des crises partielles</p> <p>- Epilepsie généralisée symptomatique ([ILAE, 1989]) ou autre syndrome apparenté comme le syndrome de Doose, ou une épilepsie focale généralisée</p> <p>- Antécédents d'état de mal épileptique 1 an avant la visite de sélection</p> <p>- Diagnostic actuel ou antérieur de pseudo-crisés, de trouble de conversion ou d'ictus non épileptique qui pourraient avoir été confondus avec des crises</p> <p>- élévation <math>\geq 2</math> de la limite supérieure de la normale des ALAT, ASAT, PAL ou bilirubine totale &gt; ULN (<math>\geq 1,5</math> en cas de syndrome de Gilbert). En cas d'élévation isolée de la bilirubine totale &lt; 1,5, celle-ci devait être fractionnée pour identifier un éventuel syndrome de Gilbert non diagnostiqué</p> <p>- Atteinte rénale (clairance de la créatinine &lt; 30mL/min) à la visite de sélection</p> <p>- Atteinte cardiaque : anomalie de l'EEG (syndrome sinusal sans stimulateur cardiaque), bloc auriculo-ventriculaire (AV) du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré, infarctus du myocarde au cours des trois derniers mois avant la visite 1, insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la <i>New York Heart Association</i></p> <p>- Femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace</p>
<p><b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b></p>	<p>- Patient ayant terminé les 6 premières semaines de traitement post-randomisation et ayant eu au moins deux CGTCP sur cette période</p> <p>- Patient ayant eu une deuxième CGTCP après les 6 premières semaines de traitement post-randomisation</p> <p>- Survenue du 125<sup>ème</sup> événement dans l'étude</p>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	 <p>Le schéma de l'étude est divisé en quatre phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prospective Baseline period</b> (Semaines -4 à 0) : Administration de doses croissantes de placebo (PBO) ou de la solution/comprimés.</li> <li><b>6-week flexible Titration period</b> (Semaines 1 à 6) : Titration flexible basée sur le jugement clinique de l'investigateur. Les doses cibles sont atteintes à la fin de cette période.</li> <li><b>18-week Maintenance period*</b> (Semaines 7 à 24) : Période de maintien à la dose cible. Une seule réduction de dose était autorisée si la dose cible minimum était maintenue.</li> <li><b>Double-blind Taper period† (or Transition period)†</b> (Semaines 25 à 28) : Période de taper basée sur la dose maximale atteinte pendant la phase de maintien.</li> </ul> <p>Posologies cibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Patients &lt;30 kg on oral solution</b> : 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg/kg/day ou PBO.</li> <li><b>Patients <math>\geq 30</math> kg and &lt;50 kg on oral solution</b> : 2, 4, 6, 8 mg/kg/day ou PBO.</li> <li><b>Patients <math>\geq 50</math> kg on tablets</b> : 100, 200, 300, 400 mg/day ou PBO.</li> </ul>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) à la visite 2 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lacosamide, sous forme de solution orale (sirop contenant 10 mg/ml de lacosamide ou de comprimés contenant 50 mg de lacosamide, matin et soir (intervalles d'environ 12 heures) ou</li> </ul>

Un cahier journalier permettant de noter les crises et les médicaments concomitants était fourni au patient ou à l'aidant à la visite 1 (4 semaines avant randomisation).

**Période de traitement :**

- une période de titration de 6 semaines (à l'issue de laquelle les patients devaient avoir atteint la posologie cible)
- une période de maintien de 18 semaines. Une seule réduction de dose du produit à l'étude ou du placebo était permise à condition que la posologie cible minimum soit maintenue. Si le patient ne tolérait pas le traitement après la diminution d'une dose, il entrait dans une période de diminution progressive et sortait de l'étude. Une fois la dose diminuée, elle ne pouvait plus être augmentée.

A l'issue d'une période de transition de 4 semaines, les patients pouvaient être inclus dans un suivi long terme (extension d'étude EP0012).

	<p>- placebo correspondant</p> <p>Le tableau ci-dessous indique la dose recommandée de lacosamide (ou de placebo correspondant) pendant la période de titration pour atteindre la dose cible de la période d'entretien 12 mg/kg/jour (sirop) chez les enfants &lt; 30kg ; 8 mg/kg/jour (sirop) chez les enfants ≥ 30kg et &lt; 50kg ; 400 mg/jour (comprimés) chez les adultes et les enfants ≥ 50 kg,</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Poids (formulation)</th> <th colspan="6">Dose cible de lacosamide ou de placebo - titration</th> </tr> <tr> <th>Semaine 1</th> <th>Semaine 2</th> <th>Semaine 3</th> <th>Semaine 4</th> <th>Semaine 5</th> <th>Semaine 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 30kg (sirop)<sup>a</sup></td> <td>2 mg/kg/j</td> <td>4 mg/kg/j</td> <td>6 mg/kg/j</td> <td>8 mg/kg/j</td> <td>10 mg/kg/j</td> <td>12 mg/kg/j</td> </tr> <tr> <td>≥ 30kg &lt; 50kg (sirop)<sup>a</sup></td> <td>2 mg/kg/j</td> <td>4 mg/kg/j</td> <td>6 mg/kg/j</td> <td>8 mg/kg/j</td> <td>8 mg/kg/j</td> <td>8 mg/kg/j</td> </tr> <tr> <td>≥ 50kg (comprimé)<sup>b</sup></td> <td>100 mg/j</td> <td>200 mg/j</td> <td>300 mg/j</td> <td>400 mg/j</td> <td>400 mg/j</td> <td>400 mg/j</td> </tr> </tbody> </table> <p>La durée de traitement était :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de 6 semaines en cas de survenue d'au moins 2 crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) au cours de la période de titration</li> <li>• comprise entre 6 et 24 semaines en cas de survenue d'une 2<sup>ème</sup> CGTCP au cours de la période de maintien</li> <li>• de 24 semaines en l'absence de survenue de 2<sup>ème</sup> CGTCP</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les posologies des antiépileptiques concomitants devaient rester stables et les réglages de stimulation du nerf vague devaient rester inchangés au cours de la période de traitement. Traitements non autorisés : clozapine, IMAO, barbituriques (excepté les médicaments antiépileptiques), anxiolytiques non-benzodiazépines ou hypnotiques à posologies instables ou antiépileptiques à base de plantes</p>	Poids (formulation)	Dose cible de lacosamide ou de placebo - titration						Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	< 30kg (sirop) <sup>a</sup>	2 mg/kg/j	4 mg/kg/j	6 mg/kg/j	8 mg/kg/j	10 mg/kg/j	12 mg/kg/j	≥ 30kg < 50kg (sirop) <sup>a</sup>	2 mg/kg/j	4 mg/kg/j	6 mg/kg/j	8 mg/kg/j	8 mg/kg/j	8 mg/kg/j	≥ 50kg (comprimé) <sup>b</sup>	100 mg/j	200 mg/j	300 mg/j	400 mg/j	400 mg/j	400 mg/j
Poids (formulation)	Dose cible de lacosamide ou de placebo - titration																																		
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6																													
< 30kg (sirop) <sup>a</sup>	2 mg/kg/j	4 mg/kg/j	6 mg/kg/j	8 mg/kg/j	10 mg/kg/j	12 mg/kg/j																													
≥ 30kg < 50kg (sirop) <sup>a</sup>	2 mg/kg/j	4 mg/kg/j	6 mg/kg/j	8 mg/kg/j	8 mg/kg/j	8 mg/kg/j																													
≥ 50kg (comprimé) <sup>b</sup>	100 mg/j	200 mg/j	300 mg/j	400 mg/j	400 mg/j	400 mg/j																													
<b>Critère de jugement principal</b>	Le délai avant la survenue d'une 2 <sup>ème</sup> crise généralisée tonico-clonique primaire (CGTCP) durant la période de traitement de 24 semaines, analysé sur la population FAS.																																		
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critère de jugement secondaire principal</u> Proportion de patients sans crise généralisée tonico-clonique primaire (CGTCP) au cours de la période de traitement de 24 semaines.</p> <p><u>Parmi les autres critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai de survenue de la première CGTCP au cours la période de traitement de 24 semaines.</li> <li>- Nombre de jours avec crises normalisées sur 28 jours (CGTCP, absences ou myoclonies)</li> <li>- Proportion de patients libres de CGTCP</li> <li>- Proportion de patients libres de tout type de crises généralisées.</li> <li>- Pourcentage de répondeurs : patients ayant au moins 50% de réduction de la fréquence des crises (CGTCP, absence, crise myoclonique)</li> <li>- Aggravation des crises généralisées</li> <li>- Echelle de qualité de vie QOLIE-31-P chez les patients ≥ 18 ans, sous-échelle PedsQL<sup>17</sup> chez les patients &lt; 18 ans (<i>amendement 1</i>), échelle visuelle analogique de qualité de vie EQ-5D-3L.</li> </ul>																																		
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de mettre en évidence un HR de 0,56 avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%, le nombre d'événements <sup>18</sup> nécessaires a été évalué à 125 en supposant un taux de sorties d'étude < 15%. Le HR était basé sur des taux de survie de 25,4% pour le placebo et de 48,2% pour la lamotrigine, issus d'une étude antérieure comparant la lamotrigine à un placebo (French et al, 2007).																																		

<sup>17</sup> Sous-échelle évaluant le fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire

<sup>18</sup> Un événement a été défini comme la survenue de la deuxième CGTCP au cours de la période de traitement de 24 semaines

	<p>En raison d'un taux d'événements fluctuant, le protocole a été modifié afin d'inclure des patients jusqu'à ce que le 125<sup>ème</sup> événement se produise. Il était prévu d'inclure (au plus) 250 patients si le 125<sup>ème</sup> événement n'avait pas été observé au moment de la randomisation du 200<sup>ème</sup> patient. <i>Amendement 1</i></p> <p>Le plan initial prévoyait de recruter 20% de patients pédiatriques sur un échantillon total d'environ 200 participants à l'étude, soit 40 patients pédiatriques. Le nombre de patients pédiatriques à recruter est passé de 20% de l'échantillon au nombre absolu de 40 patients. <i>Amendement 5</i></p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le critère principal d'efficacité a été évalué à l'aide d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox, stratifié de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- strate 1 : fréquence initiale des crises généralisées tonico-cloniques primaires ≤ 2 sur 28 jours chez l'enfant</li> <li>- strate 2 : fréquence initiale des crises généralisées tonico-cloniques primaires ≤ 2 sur 28 jours chez l'adulte</li> <li>- strate 3 : fréquence initiale des crises généralisées tonico-cloniques primaires &gt; 2 sur 28 jours chez tous les patients (enfants et adultes). <i>Amendement 4</i></li> </ul> <p>Une courbe d'estimation de Kaplan-Meier du délai écoulé avant l'événement (survenue d'une 2<sup>ème</sup> crise généralisée tonico-clonique primaire au cours des 24 semaines de traitement), ainsi que l'estimation du délai médian avant l'événement, ont été effectués. Si le temps médian n'était pas estimable, alors le 25<sup>ème</sup> percentile devait être renseigné.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> Si le critère principal d'efficacité était statistiquement significatif à 5 % (test bilatéral), une stratégie de contrôle a été utilisée pour tester le critère d'efficacité secondaire principal au risque 5% (bilatéral) à l'aide de la méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon les critères de stratification (fréquence des crises et groupe d'âge adulte, adolescent ou enfant). Les analyses de tous les autres critères secondaires d'efficacité étaient descriptives et exploratoires.</p> <p>Trois analyses intermédiaires étaient prévues après 25%, 50%, et 75% de patients ayant eu un événement (respectivement 31, 62, et 93 événements) ou après la 24<sup>ème</sup> semaine après randomisation de 50, 100, et 150 patients.</p> <p>Des analyses de sensibilité sur le critère principal d'efficacité étaient réalisées afin d'évaluer l'effet des retraits de consentement, des déviations majeures au protocole ou des biais opérationnels sur le critère principal.</p> <p><u>Population d'analyse</u> Population <i>Full Analysis Set</i> (FAS) : patients ayant eu au moins une évaluation dans leur cahier journalier pendant la période de traitement. Population per protocole : patients de la population FAS excluant les patients ayant eu moins de 6 semaines de traitement ou présentant au moins une déviation majeure au protocole affectant l'interprétation du critère principal d'évaluation. Population tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude</p> <p>Données manquantes : Lorsque le comptage de CGTCP était déclaré comme "non effectué" un jour donné, le nombre de crises était considéré comme nul à cette date. Le calcul de la fréquence moyenne de CGTCP sur 28 jours a tenu compte des données manquantes et a été effectué uniquement à partir des jours pour lesquels des données étaient disponibles.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> : 5 amendements ont été apportés au protocole</p>

## ► Effectifs

Parmi les 350 patients sélectionnés, 242 patients ont été randomisés dans l'étude : groupe lacosamide (n=121), groupe placebo (n=121). Au total 213/242 patients ont terminé l'étude.

## Résultats :

Au total, 18 patients (15%) ont arrêté le traitement entre S1 et S24 dans le groupe lacosamide (LCM), 11 patients (9%) dans le groupe placebo.

Le nombre et les motifs de ces arrêts de traitement sont résumés Tableau 1.

**Tableau 1. Nombre et motifs des arrêts de traitement**

Titration (6 semaines)		
N patients	Lacosamide (n=14)	Placebo (n=7)
Retrait de consentement	0	2
Evénement indésirable	8	2
Manque d'efficacité	1	0
Perdus de vue	3	1
Violation du protocole	2	1
Autre	0	1
Traitement (18 semaines)		
N patients	Lacosamide (n=4)	Placebo (n=4)
Retrait de consentement	1	1
Evénement indésirable	2	2
Perdus de vue	0	1
Autre	1	0

L'exposition au traitement dans le groupe lacosamide et le groupe placebo a été respectivement de 37,2 et 31,1 patients-années. La durée médiane des traitements à l'étude a été de 143 jours (1 - 176) dans le groupe lacosamide et de 65 jours (7 - 176) dans le groupe placebo.

Chez l'adulte, la posologie moyenne a été de 370,1 ( $\pm$ 48,1) mg / jour (206,7 - 409,1) dans le groupe LCM (n=63) ; cette posologie a été de 377,8 ( $\pm$ 41,2) mg/ jour (300,0 - 400,0) dans le groupe placebo (n=53).

Chez l'enfant dont le poids est  $\geq$  30 kg et  $<$  50 kg (n=11), les posologies moyennes ont été respectivement de 8,0 mg/kg/j (6,0 à 12,0 mg/kg/j, n=5) et 7,7 mg/kg/j (6,0 à 8,0 mg/kg/j, n=6) ; chez l'enfant dont le poids est  $\geq$  50 kg (n=23), les posologies moyennes ont été respectivement de 374,3 mg/j (n=12) et 391,4 mg/j (n=11).

Au moins une déviation majeure au protocole a été observée chez 77 patients. Ces déviations concernaient : les critères d'inclusion (18), les critères d'exclusion (9), les critères d'arrêt de traitement (3), les critères de sortie de l'étude (6), les médicaments concomitants interdits (5), la posologie de lacosamide (25), la non-observance de la procédure (18).

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La classification par groupe d'âge était la suivante :

- $\geq$  4 et  $<$  12 ans, n=17 (7,0%) ;
- $\geq$  12 et  $<$  18 ans, n=32 (13,2%) ;
- $\geq$  18 et  $<$  65 ans, n=191 (78,9%) ;
- $\geq$  65 et  $<$  85, n=2 (0,8%).

La moyenne d'âge des patients était de 27,7  $\pm$  12,7 ans (4 - 66 ans). Près de 59 % des patients inclus étaient des femmes.

La classification des syndromes épileptiques était la suivante :

- Epilepsie myoclonique juvénile (n=76, 31,4%) ;
- Epilepsie avec crises grand mal du réveil (n=34, 14,0%) ;
- Epilepsie-absences juvénile (n=28, 11,6%) ;
- Epilepsie-absences de l'enfant (n=15, 6,2%) ;
- Autre épilepsie idiopathique généralisée, « non définie » (n=109, 45%) ;
- Epilepsie avec crises déclenchées par des facteurs de provocation spécifiques (n=12, 5,0%).

L'étiologie de l'épilepsie était inconnue pour 207 patients (85,5%) : idiopathique pour 203 patients (84%) et cryptogénique pour 4 patients. Parmi les étiologies connues (n= 35, 14,5%), l'origine était génétique pour 35 patients (14,5%).



Les principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion sont résumées Tableau 2.

**Tableau 2. Principales caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude**

Caractéristiques	Placebo (N =121)	Lacosamide (N =121)	Total (N =242)
<b>Fréquence des crises sur 28 jours (pré-sélection)</b>			
moyenne	2,02 (2,42)	1,87 (1,74)	1,95 (2,11)
médiane	1,24	1,25	1,25
min - max	0,7 - 19,4	0,3 - 12,3	0,3 - 19,4
<b>Fréquence des crises sur 28 jours (pré-inclusion)</b>			
moyenne	3,00 (6,42)	2,51 (4,14)	2,76 (5,40)
médiane	1,08	1,04	1,08
min - max	0,0 - 53,8	0,0 - 30,0	0,0 - 53,8
<b>Ancienneté du diagnostic (années)</b>			
moyenne	15,39 (12,97)	15,53 (13,12)	15,46 (13,02)
médiane	11,26	11,42	11,32
min - max	0,5 - 60,7	0,8 - 64,9	0,5 - 64,9
<b>Age au moment du diagnostic (ans)</b>			
moyenne	12,91 (5,88)	12,91 (5,88)	12,91 (5,88)
médiane	13,24	13,22	13,23
min - max	0,0 - 28,7	0,4 - 39,8	0,0 - 39,8
<b>Nombre d'AE et/ou BZD*, n (%)</b>			
0	70 (57,9)	63 (52,1)	133 (55,0)
1 à 3	37 (30,6)	47 (38,8)	84 (34,7)
4 à 6	13 (10,7)	9 (7,4)	22 (9,1)
≥ 7	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
<b>Classification par type de crises généralisées, n (%)</b>			
Absence	41 (33,9)	49 (40,5)	90 (37,2)
Myoclonique	48 (39,7)	46 (38,0)	94 (38,8)
Tónico-clonique	121 (100)	120 (99,2)	241 (99,6)
Autres**	8 (6,6)	9 (7,4)	17 (7,0)
<b>Classification par type de crise chez l'enfant, n (%)</b>			
Absence	10/25 (40,0)	14/24 (58,3)	24/49 (48,9)
Myoclonique	7/25 (28,0)	5/24 (20,8)	12/49 (24,5)
Tónico-clonique	25 (100)	24 (100)	49 (100)

\* Antérieurement à une période de 8 semaine avant inclusion

\*\*Autres : Absence atypique, crise clonique, tonique ou atonique

Au total, 133 patients (55,0%) n'avaient pas été traités par antiépileptique antérieurement à une période de 8 semaines avant leur inclusion dans l'étude. Les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés chez les 109 patients (45,0%) traités antérieurement à cette période étaient : le valproate (60,5%), le lévétiracétam (41,3%) et la lamotrigine (33,0%).

A l'inclusion dans l'étude, les patients étaient traités par un antiépileptique (32,9% des patients), deux antiépileptiques (48,3%), trois antiépileptiques (17,9%). Les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés chez l'adulte étaient le valproate (51,8%), le lévétiracétam (41,9%), la lamotrigine (29,5%), le topiramate (12,9%), clonazepam (10,4%). Chez l'enfant, les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés étaient le valproate (53,1%), le lévétiracétam (44,9%), la lamotrigine (32,7%), le topiramate (12,2%), l'oxcarbazépine (8,2%), une benzodiazépine (10,2%).

Au cours de la période de traitement, les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés dans le groupe lacosamide et dans le groupe placebo ont été : le valproate (51,8% et 56,2%), le lévétiracétam (46,3% et 39,7%), la lamotrigine (29,8% et 30,6%), le topiramate (13,2% et 12,4%), clonazepam (9,9% et 13,2%). Chez l'enfant, les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés étaient le valproate (53,1%), le lévétiracétam (44,9%), la lamotrigine (32,7%), le topiramate (12,2%), l'oxcarbazépine (8,2%), une benzodiazépine (10,2%).

#### ► Critère de jugement principal (évalués par le patient à l'aide d'un cahier journalier), population FAS

Au total, les données de 239 patients ont été analysées (FAS) :

- lacosamide n = 118 (chez l'enfant ≥ 4 à < 12 ans, n=8 ; ≥ 12 à < 18 ans, n=16) ;
- placebo n = 121 (chez l'enfant ≥ 4 à < 12 ans, n=9 ; ≥ 12 à < 18 ans, n=16).

Trois patients n'ayant pas eu d'évaluation post inclusion n'ont pas été inclus dans l'analyse.

La supériorité par rapport au placebo a été démontrée sur le délai médian avant la deuxième CGTCP : HR = 0,54, IC95% [0,377 ; 0,774] (cf. Tableau 3, Figure 1). Plus de 50% des patients n'ayant pas présenté de 2<sup>ème</sup> CGTCP à S24 dans le groupe LCM, la médiane de survie n'a pas pu être estimée dans ce groupe.

**Tableau 3. Résultats sur le délai de survenue d'une 2ème crise généralisée tonico-clonique primaire - ITT**

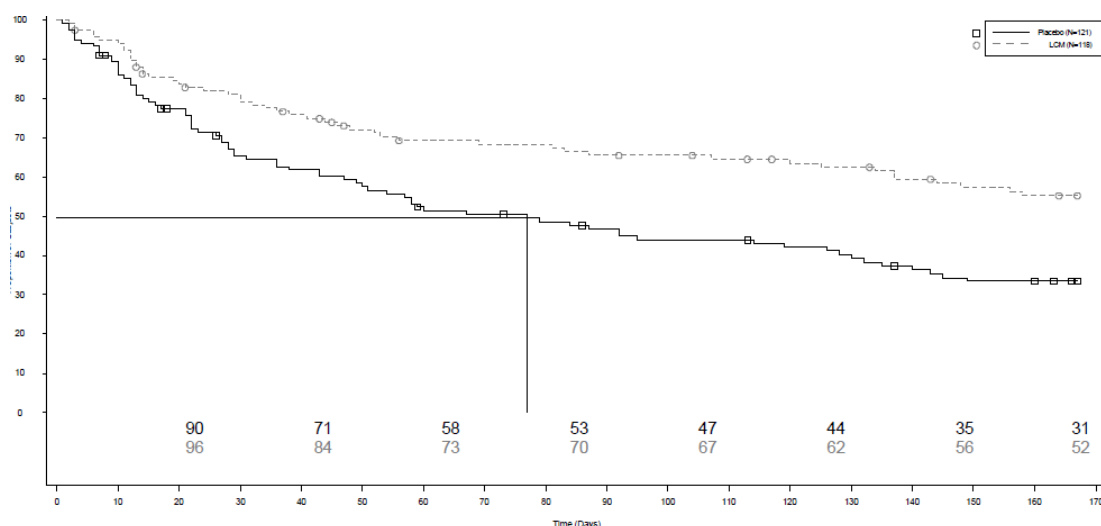
Critère d'évaluation	Lacosamide n=118	Placebo n=121
Pourcentage de patients n'ayant pas eu de 2 <sup>ème</sup> crise*	55,27	33,37
Nombre d'événements cumulés	49	76
Médiane de survie sans 2 <sup>ème</sup> crise (en jours) <sup>a</sup> [IC 95%]	-	77,0 [49,0 ; 128,0]
HR ** (IC95%), p	0,54 [0,377 ; 0,774], < 0,001	
Nombre de patients censurés <sup>b</sup>	69 (58,5%)	45 (37,2%)

\* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients n'ayant pas eu de deuxième crise à 24 semaines

\*\* Modèle à risques proportionnels de Cox, ajusté sur la fréquence des crises généralisées à l'inclusion (≤ 2 sur 28 jours, >2 sur 28 jours dans les 16 semaines de pré-sélection) et sur l'âge (≥ 4 et < 12 ans, ≥ 12 et < 18 ans, ≥ 18 ans)

<sup>a</sup> Un patient (lacosamide) a été randomisé après le 125<sup>ème</sup> événement et n'apparaît pas dans cette analyse.

<sup>b</sup> Les patients qui ont terminé la période de traitement sans avoir présenté de 2<sup>ème</sup> crise pendant cette période ont été censurés au jour 167. Si la durée de participation du patient à la période de traitement était inférieure à 166 jours, elle était censurée à la date de la dernière dose du traitement. Si la participation du patient à la période de traitement était supérieure à 24 semaines, elle était censurée au 167<sup>ème</sup> jour ou le jour suivant le 125<sup>ème</sup> événement.



**Figure 1. Courbe de Kaplan Meier du pourcentage de patients n'ayant pas eu de 2<sup>ème</sup> CGTCP en fonction du temps**

Les analyses du critère principal en fonction de la fréquence des CGTCP au cours de la période de pré-sélection (16 semaines), du nombre d'antiépileptiques et de l'âge des patients à l'inclusion, sont résumées Tableau 4.

**Tableau 4. Pourcentage de patients n'ayant pas eu de 2ème CGTCP à S24 en fonction des caractéristiques des patients à l'inclusion - ITT**

Caractéristiques à l'inclusion	Lacosamide		Placebo		HR [IC95%]
	N	% patients* (n crises)	N	% patients* (n crises)	
<b>Fréquence des crises</b>					
• ≤ 2 sur 28 jours	93	60,31 (34)	95	37,45 (56)	<b>0,501 [0,327 ; 0,767]</b>
• > 2 sur 28 jours	25	37,59 (15)	26	17,72 (20)	0,653 [0,334 ; 1,277]
<b>Nombre d'antiépileptiques</b>					

• 1 AE	34	63,22 (12)	22	44,77 (22)	0,570 [0,279 ; 1,165]
• 2 AE	61	53,72 (26)	37	30,24 (37)	<b>0,539 [0,323 ; 0,900]</b>
• ≥ 3 AE	22	44,43 (11)	17	19,39 (17)	<b>0,440 [0,201 ; 0,965]</b>
<b>Age des patients</b>					
• ≥ 4 < 12 ans	8	75,00 (2)	9	44,44 (5)	0,49 [0,089 ; 2,731]
• ≥ 12 < 18 ans	16	54,14 (7)	16	41,25 (9)	0,74 [0,265 ; 2,062]
• ≥ 18 ans	94	53,60 (40)	96	31,25 (62)	<b>0,53 [0,354 ; 0,786]</b>

\* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients n'ayant pas eu de deuxième crise à la semaine 24.  
Un HR < 1 est en faveur du lacosamide par rapport au placebo.

Les analyses de sensibilité réalisées sur le critère principal, évaluant l'effet des sorties d'étude, des déviations au protocole et des biais opérationnels, ont confirmé le risque plus faible de développer une deuxième CGTCP au cours de la période de traitement de 24 semaines dans le groupe LCM par rapport au groupe placebo.

### ► Critère de jugement secondaire hiérarchisé

L'estimation KM stratifiée du pourcentage de patients libres de crises CGTCP à S24 a été de 31,3% (IC 95% [22,8 ; 39,9]) dans le groupe LCM et de 17,2% (IC 95% [10,4 ; 24,0]) dans le groupe placebo : soit une différence significative de 14,1% (IC 95% [3,2 ; 25,1], p=0,011). (cf. Tableau 5)

**Tableau 5. Pourcentage de patients libres de crises à S24 - ITT**

Fréquence des crises à l'inclusion	Lacosamide		Placebo	
	N (n censurés)	% patients* IC 95%	N (n censurés)	% patients* IC 95%
Ensemble des patients	118 (39)	31,3 [22,8 ; 39,9]	121 (24)	17,3 [10,4 ; 24,0]
LCM versus Placebo**, p	14,1 [3,2 ; 25,1], 0,011			
• Enfant, ≤ 2 crises / 28 j	21 (5)	22,9 [4,4, 41,3]	21 (3)	14,3 [0,0, 29,3]
• Adulte, ≤ 2 crises / 28 j	72 (26)	34,2 [23,0 ; 45,5]	74 (18)	22,3 [12,5 ; 32,1]
• Adultes / enfants > 2 crises / 28 j	25 (8)	30,0 [11,3 ; 48,7]	26 (3)	4,9 [0,0 ; 14,3]

\* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients n'ayant pas eu de deuxième crise à la semaine 24

\*\* Méthode de Mantel-Haenszel ajustée sur les strates définies par la fréquence des crises et les groupes d'âge (adulte, adolescent, enfant, stratifié sur la fréquence des crises généralisées à l'inclusion (≤ 2 sur 28 jours, >2 sur 28 jours dans les 16 semaines de pré-sélection et sur l'âge (≥ 4 et < 12 ans, ≥ 12 et < 18 ans, ≥ 18 ans) ; \*\*  $\chi^2$

Aucun des 7 patients pédiatriques inclus dans la strate 3 (fréquence initiale des crises > 2 sur 28 jours) n'a été libre de crises à S24.

Sur un total de 125 événements (CGTCP) analysés pour le critère principal, 102 (81,6%) ont été observés dans le groupe des adultes (62 dans le groupe placebo, 40 dans le groupe LCM) ; 23 événements (18,4%) ont été observés dans le groupe pédiatrique (9 dans le groupe LCM, 14 dans le groupe placebo). L'analyse par groupe d'âge suggère que le risque de développer une 2<sup>ème</sup> CGTCP a été plus élevé dans le groupe des patients âgés de 12 à 18 ans.

### ► Autres critères de jugement secondaires, non hiérarchisés

Les résultats sur les critères secondaires de l'étude sont résumés ci-dessous (cf. Tableaux 6 et 7). Ces résultats sont considérés comme exploratoires, en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.

**Tableau 6. Résultats sur le délai de survenue d'une 1ère crise généralisée tonico-clonique primaire - ITT**

Critère d'évaluation	Lacosamide (n=118)	Placebo (n=121)
% de patients n'ayant pas eu de 1 <sup>ère</sup> crise*	30,97	17,27
Nombre d'événements cumulés	79	97
Médiane de survie sans 1 <sup>ère</sup> crise (en jours) [IC 95%]	36,0 [25,0 ; 78,0]	20,0 [13,0 ; 34,0]

HR** [IC95%]	0,68 [0,507 ; 0,921]	
Nombre de patients censurés	39 (33,1)	24 (19,8)

\* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients ayant pas eu une première crise à 24 semaines

\*\* Modèle de Cox à risques proportionnels, stratifié sur la fréquence des crises généralisées à l'inclusion ( $\leq 2$  sur 28 jours,  $>2$  sur 28 jours dans les 16 semaines de pré-sélection et sur l'âge ( $\geq 4$  et  $< 12$  ans,  $\geq 12$  et  $< 18$  ans,  $\geq 18$  ans)

**Tableau 7. Résultats sur les critères secondaires à S24**

Traitement	Lacosamide	Placebo
<b>Nombre médian de jours avec CGTCP sur 28 jours</b>		
Nombre de patients	119	121
Fréquence Initiale* (min - max)	1,26 (0,3 - 12,3)	1,24 (0,7 - 19,4)
Période de traitement, % de variation	0,17 (0,0 - 52,2), -77,92%	0,79 (0,0 - 68,1), -43,24%
Enfant		
Fréquence Initiale* (min - max)	1,01 (0,7 - 7,5)	1,00 (0,7 - 19,4)
% de variation	-80,64%	-31,20%
<b>Nombre médian de jours avec absences sur 28 jours</b>		
Nombre de patients	50	42
Fréquence Initiale** (min - max)	0,0 (0 - 28)	1,5 (0 - 28)
Période de traitement, % de variation	0,0 (0 - 28) n=49 ; -30,1% (n=22)	0,1 (0 - 27) ; -15,3% (n=22)
Enfant		
Fréquence Initiale** (min - max)	0,0 (0 - 18)	1,0 (0 - 6)
% de variation	-51,8%	-44,6%
<b>Nombre médian de jours avec crises myocloniques sur 28 jours</b>		
Nombre de patients	47	49
Fréquence Initiale** (min - max)	2,0 (0 - 28)	1,0 (0 - 28)
Période de traitement, % de variation	0,6 (0 - 28) n=46 ; -54,6% (n=24)	0,0 (0 - 28) n=49 ; -65,7% (n=25)
Enfant		
Fréquence Initiale** (min - max)	3,0 (0 - 17)	1,1 (0 - 28)
% de variation	11,5%	-34,0%
<b>% de patients sans crise tonico-cloniques généralisées primaires</b>		
Nombre de patients, n	109	114
Fin de la période traitement, n	65	41
	27,5% (30/109)	13,2% (15/114)
Enfant	13,0% (3/23)	8,3% (2/24)
<b>% de patients sans crise généralisée (tout type)</b>		
Nombre de patients, n	65	41
	21,1% (23/109)	13,2% (15/114)
Enfant	17,4% (4/23)	4,2% (1/24)
<b>% de répondeurs (50% de réduction de la fréquence des CGTCP sur 28 jours)</b>		
Nombre de patients, n	119	121
	68,1% (81)	46,3% (56)
Enfant	70,8% (35/48)	44,0% (22/49)
<b>% de répondeurs (50% de réduction de la fréquence des absences sur 28 jours)</b>		
Nombre de patients, n	42	51
	16,7% (7)	19,6% (10)
Enfant	6,7% (1/15)	20,0% (2/10)
<b>% de répondeurs (50% de réduction de la fréquence des crises myocloniques sur 28 jours)</b>		
Nombre de patients, n	46	49
	27,7% (13/47)	28,6% (14/49)
Enfant	20,0% (1/5)	14,3% (1/7)

\* Réduction par rapport à la période des 16 semaines de pré-sélection

\*\* Réduction par rapport à la période des 4 semaines de pré-inclusion

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à titre exploratoire dans l'étude à l'aide de l'échelle QOLIE-31-P chez les patients âgés de plus de 18 ans, de la sous-échelle PedsQL chez les patients âgés de moins de 18 ans et de l'échelle EQ-5D-3L chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur ces échelles. Au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de dégradation de la qualité de vie.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude SP0982 et extension EP0012

L'exposition au lacosamide a été de 277,9 patients-années au cours de l'étude SP0982 et du suivi EP0012 (n=255 patients) : 147 (57,6%) patients ont reçu du lacosamide au moins un an ; 47 patients (18,4%) au moins 30 mois.

La posologie moyenne chez les adultes (n=205) a été de  $373 \pm 109$  mg/j (100 - 800) ; chez les enfants (n=50), la posologie moyenne a été de  $9 \pm 3,4$  mg/kg/j (3 - 16).

Au total, 119/205 (58%) patients adultes ont été exposés au moins 12 mois au LCM ; 28/50 (56%) des patients âgés entre 4 ans et 18 ans ont reçus du LCM au moins 12 mois ; 19/30 (63,3%) chez les patients âgés de 4 à 16 ans ; 9/50 (18%) au moins pendant 30 mois.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude sont résumées Tableau 8.

**Tableau 8. Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude**

N patients (%)	LACOSAMIDE (N=121)	PLACEBO (N=121)
Au moins un EI	96 (79,3) [320]	79 (65,3) [231]
EI sévère	6 (5,0) [8]	3 (2,5) [3]
Au moins un EI relié au traitement	56 (46,3) [133]	42 (37,4) [72]
Au moins un EI grave (non fatal)	8 (6,6) [14]	4 (3,3) [4]
EI entraînant un arrêt de traitement	11 (9,1) [13]	5 (4,1) [6]

Au cours de l'étude SP0982, l'incidence des EI les plus fréquents a différé entre le groupe LCM et le groupe placebo pour les étourdissements (23,1% vs 5,8%), la somnolence (16,5% vs 14,0%), les céphalées (14,0% vs 9,9%), les nausées (9,9% vs 5,8%), les vomissements (5,8% vs 0,8%), l'ataxie (3,3% vs 0%), les troubles de l'attention (3,3% vs 0%), l'épilepsie myoclonique (2,5% vs 0%), le vertige (6,6% vs 1,7%) et la vision floue (3,3% vs 0,8%). Ces EI, excepté l'ataxie, sont déjà signalés dans le RCP.

Des EI reliés au traitement par l'investigateur ont été rapportés chez 56 patients sous LCM (46,3%) [133], et 42 patients sous placebo (34,7%) [72] ; respectivement chez 39,6% des patients versus 16% chez l'enfant. Les EI les plus souvent signalés ont été les suivants : étourdissements (17,4% vs 3,3%), somnolence (13,2% vs 11,6%), nausées (7,4% vs 2,5%), vertiges (5,8% vs 1,7%), vomissements (5,0% vs 0,0%), fatigue (5,0% vs 2,5%), ataxie (3,3% vs 0,0%).

Parmi les EI graves rapportés sous LCM, les EI reliés au traitement ont été de la somnolence (rapportée par deux patients), des nausées (patient sous lévétiracétam, brivaracétam), des vomissements, une élévation des transaminases, un état épileptique et des étourdissements (rapportés par 1 patient chacun) ; L'état épileptique est survenu en période de titration chez un patient sous lamotrigine et lévétiracétam. Une fracture du fémur a été rapportée chez un patient sous placebo.

Parmi les EI graves (non reliés au traitement), une convulsion grand mal est survenue sous LCM au cours de la période de titration chez un patient sous lamotrigine et lévétiracétam.

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été 9,1% dans le groupe LCM et de 4,1% dans le groupe placebo. Les EI le plus fréquemment rapportés ont été les suivants : rash (1,2%), élévations des ASAT/ALAT et étourdissements (0,8% chacun).

Etourdissements et idées suicidaires ont été rapportés chez 1,7% des patients du groupe LCM chacun (versus 0% sous placebo).

Deux EI ont été qualifiés de graves sous LCM : un état épileptique relié au traitement (patient sous lamotrigine, lévétiracétam) et une élévation des transaminases hépatiques (sous valproate et lévétiracétam).

Des allongements de l'espace PR à l'ECG ont été observés avec une variation moyenne de 9,96 ms dans le groupe LCM et de -0,79 ms dans le groupe placebo. Les cas d'arythmies cardiaques figurent dans le RCP depuis juillet 2019.

A la date du 28 novembre 2018, 211 patients étaient inclus dans le suivi EP0012. Les résultats de ce suivi à long terme sont attendus pour août 2024.

Les patients pouvant être inclus dans ce suivi remplissaient l'un des critères suivants :

- patient randomisé dans l'étude SP0982 ayant terminé l'étude, en cours d'étude lors de l'arrêt de l'étude (survenue du 125<sup>ème</sup> événement) ou dans la période post-traitement (décroissance des doses) après la survenue du 125<sup>ème</sup> événement,
- patient exclu de l'étude SP0982 post-randomisation,
- patient non randomisé dans l'étude SP0982 qui avaient terminé la période des 4 dernières semaines de pré-inclusion mais qui n'avaient pas répondu aux critères de sélection relatifs aux CGTCP requis.

Au moment de l'analyse de ces données, 41,2% des patients (n=87) ont été traités plus de 94 semaines ; 17,1% des patients (n=36) ont arrêté le traitement ; 15,2% ont arrêté avant 94 semaines de traitement ; 57,6% et 32% des patients avaient été respectivement exposés plus de 12 mois et plus de 24 mois.

Le nombre de patients inclus et les arrêts de traitement sont résumés Tableau 9.

**Tableau 9 : Inclusions et arrêts de traitement**

Groupe d'âge (années)	≥4 et <12	≥12 et <18	≥18 et <65	≥65
Inclusion dans l'étude	N=12	N=30	N=168	N=1
Arrêts de traitement	0	6 (20)	29 (17,3)	1 (100)
Raison principale de l'arrêt de traitement				
Retrait de consentement	0	<b>3 (10,0)</b>	<b>11 (6,5)</b>	0
Evénement indésirable	0	1 (3,3)	2 (1,2)	1 (100)
Manque d'efficacité	0	<b>2 (6,7)</b>	<b>9 (5,4)</b>	0
Perdus de vue	0		2 (1,2)	0
Violation du protocole	0		2 (1,2)	0
Autre	0		3 (1,8)	0

Au cours de ce suivi, au moins un EI grave a été rapporté chez 32/211 patients (15,2%) [49 EI], 2/12 (16,7%) entre 4 et 12 ans et 7/30 (23,3%) entre 12 et 18 ans. Parmi les EI graves rapportés par plus de 2 patients : convulsion grand mal (8 patients (3.8%) [9 EI]), état épileptique (3 patients dont un enfant < 12 ans et 2 adultes), convulsion et vomissements (2 patients chacun, patients d'âge compris entre 12 et 18 ans). L'incidence de ces EI a été plus importante dans la population pédiatrique.

Douze EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 5 patients (2,4%). 5 patients (2.4%) ont rapporté 9 EI neurologiques dont une épilepsie myoclonique sévère, relié au traitement par l'investigateur et 2 EI graves (épilepsie myoclonique, convulsion).

## ► Données concernant les crises d'épilepsie

Au cours de l'étude SP0982, de nouvelles crises par rapport à la période de pré-sélection, survenues pendant la période de traitement ont été rapportées : épilepsie-absence (1 patient sous LCM [0.8%]), crise myoclonique (6 patients sous LCM [5.0%], 4 patients sous placebo [3.3%]), et crise inclassable (2 patients sous LCM [1.7%]).

Au total 96 patients (LCM n=47, placebo n=49) avaient eu des crises myocloniques au cours de la période de pré-sélection. Les variations médianes du nombre de jours de crises myocloniques par rapport à cette période ont été de -43,8% sous LCM et -65,7% sous placebo au cours de la période des 12 premières semaines, respectivement de -54,6% et -65,7% au cours de la période des 24 semaines de traitement.

Les pourcentages de patients ayant eu 50% d'aggravation en jours de crises myocloniques dans les groupes LCM et placebo ont été respectivement de 8,5% (4/47) et 4,1% (2/49) dans les deux périodes de traitement. Chez les patients pédiatriques, ce pourcentage a été de 20% (1/5) pour ces mêmes périodes de traitement. Aucun patient pédiatrique du groupe placebo n'a eu d'aggravation au cours de l'une de ces périodes.

La survenue d'une nouvelle crise myoclonique ou d'une aggravation  $\geq$  50% en jours de crises par rapport à la période de pré-sélection a été rapportée chez 21 patients au cours de la période de traitement : 14 dans le groupe LCM (âgés de 13 à 53 ans), 7 patients dans le groupe placebo. Parmi les 14 patients du groupe LCM, 6 patients avaient un antécédent de crise absence et de crise myoclonique, 7 patients de crise myoclonique uniquement, 1 patient aucun antécédent de crise d'absence ou myoclonique. Parmi les 13 patients ayant un antécédent de crise myoclonique, 8 patients ont rapporté une aggravation  $\geq$  50% des jours de crises et 5 patients qui n'avait pas rapporté de crise au cours de la période de pré-sélection ont eu une nouvelle crise myoclonique.

Les pourcentages de patients présentant une aggravation de 50% en jours de crises d'absence dans le groupe LCM et le groupe placebo ont été respectivement de 2,0 % (1/51) et 7,1 % (3/42). Chez l'enfant, aucune aggravation des crises n'a été observée dans le groupe LCM versus 20% (2/10) dans le groupe placebo.

Parmi les EI observés chez ces patients ayant des CGTCP, on peut remarquer : un état de mal épileptique (1 adulte sous LCM 50mg), une convulsion grand mal (4 adultes ; 3 sous LCM [200mg, 250mg, et 400mg] et 1 sous placebo), et une crise myoclonique (1 adulte sous LCM 300mg).

Un patient du groupe LCM a rapporté une crise d'épilepsie myoclonique au cours de la période post-traitement (décroissance des doses). Trois patients (2,5%) du groupe LCM ont rapporté 3 crises d'épilepsie myoclonique au cours de la période de titration (versus 0 dans le groupe placebo).

Au cours du suivi EP 0012, 11 patients (5.2%) ont rapporté de nouvelles crises d'absence au cours de la période de traitement par rapport à la période de pré-sélection ; 164 patients (77,7%) n'ont pas rapporté de nouvelles crises.

De nouvelles crises myocloniques par rapport à la période de pré-sélection ont également été rapportées chez 12 patients (5.7%) au cours de la période de traitement par rapport à la période de pré-sélection ; 161 patients (76,3%) n'ont pas rapporté de nouvelles crises.

Les EI en rapport avec les CGTCP le plus fréquemment rapportés ont été les suivants : convulsion grand mal (11 patients [5.2%]), épilepsie myoclonique, petit mal épileptique et convulsion (5 patients chacun [2.4%]) ; dépression (4 patients [1.9%]) ; et état de mal épileptique (3 patients [1.4%]).

## ► Données pédiatriques

Sur les 49 patients âgés de moins de 18 ans de l'étude SP0982, 8 patients (6,6%) dans le groupe LCM et 9 patients (7,4%) dans le groupe placebo étaient âgés de 4 à 11 ans ; 16 patients (13,2 %) dans chaque groupe étaient âgés de 12 à 17 ans.

Les EI à type de somnolence, plus fréquemment observés sous LCM que sous placebo (14%), ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant (21,9%) que chez l'adulte (15,2%).

Une aggravation de 50% en jours de crises myocloniques dans le groupe LCM a été observée plus fréquemment chez les enfants (20%, 1/5) que chez les adultes (7,1%, 3/42).

### 8.3.1.2 Etude SP0961 et extension SP0962

L'exposition au lacosamide a été de 45,94 patients-années au cours de l'étude de phase 2 SP0961 et le suivi SP062 (n=49) : 33 patients (67,3%) ont reçu du lacosamide au moins un an ; 1 patient a été exposé au moins pendant 18 mois. La durée médiane d'exposition a été de 1,25 ans (0 - 1,38). La posologie médiane a été de 400 mg/j (50 - 800).

Parmi les événements indésirables, rapportés chez 47 patients, les plus fréquents ont été : des étourdissements n=22 (45%), des nausées n=15 (30,6%), des infections respiratoires hautes n=12 (24,5%), des céphalées n=12 (24,5%).

Quatre patients adultes ont rapporté un EI grave (pneumonie, convulsion, migraine, petit mal épileptique et comportement anormal).

Un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 7 patients (14,3%). En dehors du petit mal survenu chez 2 patients, aucun de ces EI (vertige, diplopie, vision floue, nausées, trouble de la marche, étourdissements, convulsion grand mal, sédation, comportement anormal, état confusionnel, hallucination) n'a été rapporté chez plus d'un patient.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VIMPAT (lacosamide) (version 14.1, 22 octobre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- EI cardiaques qui peuvent être potentiellement associés à l'allongement de l'espace PR ou à la modulation des canaux sodiques</li><li>- Risque suicidaire</li><li>- Sensations vertigineuses</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Risque potentiel d'hépatotoxicité</li><li>- Risque potentiel d'aggravation des crises d'épilepsie</li><li>- Risque potentiel d'abus en tant que produit agissant sur le système nerveux central</li><li>- Risque potentiel d'utilisation hors AMM d'une dose de charge dans des conditions aiguës telles qu'un état de mal épileptique</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Grossesse ou allaitement</li><li>- Impact sur la croissance à long terme, le neurodéveloppement à long terme et la puberté dans la population pédiatrique âgée de 4 à &lt; 16 ans-</li></ul>

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Depuis 2008, le lacosamide a été approuvé dans plus de 70 pays ; l'exposition des patients du 1<sup>er</sup> septembre 2008 au 28 février 2019 est estimée à environ 1 777 158 années-patients.

Au total, 578 rapports de pharmacovigilance associés à l'utilisation post-commercialisation du lacosamide chez des patients présentant un risque de CGTCP ont été identifiés dans la base de données d'UCB. Parmi ces cas rapportés, 281 rapports ont été considérés comme pertinents vis-à-vis de la CGTCP. La majorité de ces rapports provenaient des États-Unis (46%) et de l'Allemagne (19%). Sur les 216 cas pour lesquels le sexe a été signalé, 135 cas (48%) concernaient des femmes et 81 cas (29%) des hommes. Sur les 154 cas ayant déclaré l'âge, 14 cas concernaient des patients pédiatriques (5%), 128 cas des adultes (46%) et 12 cas des patients âgés (4%).

Les classes d'organe les plus fréquemment concernées (classification du MedDRA version 21.1) chez les patients ayant reçu du lacosamide étaient les troubles du système nerveux (237 EI ; 28,69%) et les troubles généraux et conditions du site d'administration (195 EI ; 23,6%).

L'analyse des données post-commercialisation chez les patients ayant des CGTCP n'a pas identifié de nouveau signal de tolérance.



### 8.3.4 Données issues du RCP

Des modifications du RCP ont été effectuées depuis juillet 2018. Ces modifications concernent principalement les paragraphes 4.1 Indications thérapeutiques, 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 4.8 Effets indésirables :

#### ► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques (*juillet 2019 safety signal for cardiac arrhythmias with serious outcomes + update frequency of some AE*)

Des allongements de l'espace PR liés à la dose ont été observés au cours des études cliniques avec le lacosamide. Le lacosamide doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant **des arythmies sous-jacentes, comme des patients ayant des troubles connus de la conduction cardiaque ou une cardiopathie sévère (par exemple, ischémie myocardique/infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, cardiopathie structurelle ou canalopathies sodiques cardiaques)** ou des patients traités par des médicaments qui affectent la conduction cardiaque, notamment les médicaments antiarythmiques et antiépileptiques bloquant les canaux sodiques (voir rubrique 4.5), ainsi que chez les patients âgés.

Chez ces patients, avant une augmentation de dose de lacosamide supérieure à 400 mg/jour et lorsque la titration de lacosamide a atteint l'état d'équilibre, un ECG devra être envisagé.

Lors des études contrôlées *versus* placebo chez des patients présentant une épilepsie, aucun cas de fibrillation ou de flutter auriculaires n'a été rapporté ; cependant, des cas ont été rapportés lors des études cliniques en ouvert et depuis la commercialisation.

Depuis la commercialisation, des cas de blocs AV (notamment des blocs AV du second degré ou supérieur) ont été rapportés. Chez des patients atteints d'arythmie, des cas de tachyarythmie ventriculaire ont été rapportés. Dans de rares cas, ces événements ont entraîné une asystole, un arrêt cardiaque et le décès de patients présentant une arythmie sous-jacente.

Les patients doivent être informés des symptômes d'**arythmie cardiaque** (par ex. pouls lent, **rapide** ou irrégulier, **palpitations**, **essoufflement**, sensation d'étourdissement et évanouissement). Il doit être recommandé aux patients de consulter **immédiatement** un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Nouvelle survenue ou aggravation potentielle de crises myocloniques (*décembre 2020 New indication*)

De nouvelles survenues ou aggravations de crises myocloniques ont été rapportées chez l'adulte et les patients pédiatriques présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP), en particulier pendant la période de titration. Chez les patients présentant plus d'un type de crises, le bénéfice observé pour le contrôle d'un type de crise doit être pondéré par toute aggravation observée d'un autre type de crise.

#### ► Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (*juillet 2019*)

Le lacosamide doit être administré avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR (**notamment les médicaments antiépileptiques bloquant les canaux sodiques**) et chez ceux traités par des antiarythmiques. Toutefois, les analyses de sous-groupes au cours des études cliniques n'ont pas identifié d'augmentation de l'importance de l'allongement de l'espace PR chez les patients en cas d'administration concomitante de carbamazépine ou de lamotrigine.

#### ► Effets indésirables

Tableau des effets indésirables (ajout) :

Fréquents : Crises myocloniques, ataxie (*décembre 2020*)

Fréquence indéterminée : Tachyarythmie ventriculaire (*juillet 2019*)

## 08.5 Résumé & discussion

VIMPAT (lacosamide) est pris en charge dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie et en association chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 4 ans. Le laboratoire demande l'inscription de VIMPAT (lacosamide) dans l'extension d'indication « traitement en association, des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique ».

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité comparatives des spécialités VIMPAT (lacosamide) sont issues de l'étude SP0982/VALOR (NCT02408523), multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 242 patients âgés d'au moins 4 ans ayant une épilepsie généralisée idiopathique.

L'étude a évalué l'efficacité du lacosamide, administrée par voie orale pendant 24 semaines versus placebo dans les crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires incontrôlées chez des patients adultes, adolescents et enfants âgés d'au moins 4 ans ayant une épilepsie généralisée idiopathique traités par un ou trois antiépileptiques, indépendamment du nombre d'échecs de traitement antiépileptique.

Au total, 242 patients de moyenne d'âge 27,7 ( $\pm$ 12,7) ans (4 à 66 ans) ont été randomisés : lacosamide (n=121), placebo (n=121). A l'inclusion dans l'étude, les patients étaient traités par un antiépileptique (32,9% des patients), deux antiépileptiques (48,3%), trois antiépileptiques (17,9%).

Chez l'adulte (n=63), la posologie moyenne a été de 370 ( $\pm$ 48) mg/jour. Chez l'enfant dont le poids est  $\geq$  30 kg et < 50 kg (n=5) et l'enfant dont le poids est  $\geq$  50 kg (n=12), les posologies moyennes ont été respectivement de 8,0 mg/kg/j et de 374 mg/j. Les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés dans le groupe lacosamide et dans le groupe placebo ont été : le valproate (51,8% et 56,2%), le lévétiracetam (46,3% et 39,7%), la lamotrigine (29,8% et 30,6%), le topiramate (13,2% et 12,4%), le clonazepam (9,9% et 13,2%).

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu de 2<sup>ème</sup> CGTCP à 24 semaines de traitement (critère de jugement principal) a été inférieur dans le groupe lacosamide par rapport au groupe placebo : 55,27% versus 33,37%. Le risque instantané de survenue d'une 2<sup>ème</sup> CGTCP dans le groupe lacosamide a été multiplié par 0,54 par rapport au placebo (HR = 0,54, IC 95% [0,377 ; 0,774],  $p < 0,001$ ). Les analyses de sensibilité effectuées ont confirmé ces résultats.

L'estimation du pourcentage de patients libres de crises à S24 a été de 31,3% (IC 95% [22,8 ; 39,9]) dans le groupe lacosamide et de 17,2% (IC 95% [10,4 ; 24,0]) dans le groupe placebo : soit une différence de 14,1% (IC 95% [3,2 ; 25,1],  $p = 0,011$ ). Les analyses en sous-groupes suggèrent que la différence est plus importante dans le sous-groupe des patients ayant une fréquence initiale des CGTCP > 2 sur 28 jours (strate 3), respectivement 30,0 % et 4,9 %. Aucun des 7 patients pédiatriques inclus dans cette strate n'a été libre à S24 ; seuls des patients adultes ont été libres de crises dans cette strate. Les différences observées dans les strates 1 et 2 (fréquence initiale  $\leq$  2 crises CGTCP sur 28 jours chez l'adulte et chez l'enfant) ont été similaires.

Les analyses en sous-groupes (âge, sexe, région, fréquence des CGTCP initiale, nombre d'antiépileptiques) n'ont pas montré de différences en termes de réponse au traitement.

Les critères secondaires suivants ont été analysés de manière exploratoire.

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu 1<sup>ère</sup> CGTCP à 24 semaines de traitement a été de 30,97% dans le groupe lacosamide et de 17,27% dans le groupe placebo. Le risque instantané de survenue d'une 1<sup>ère</sup> CGTCP dans le groupe lacosamide a été multiplié par 0,68 par rapport au placebo (HR = 0,683, IC 95% [0,507 ; 0,921]). Le délai médian avant la première CGTCP a été de 36,0 jours (IC 95 % [25,0 ; 78,0]) pour le groupe lacosamide et de 20,0 jours (IC 95 % [13,0 ; 34,0]) pour le groupe placebo. Les variations de la fréquence médiane de CGTCP sur 28 jours ont été respectivement de -77,92% et -43,24%.

Les taux de répondeurs (réduction de 50 % de la fréquence des CGTCP sur 28 jour) ont été de 68,1% pour le groupe lacosamide et de 46,3% pour le groupe placebo. Les pourcentages de patients

ayant eu une aggravation des CGTCP (augmentation de la fréquence des crises  $\geq 50\%$ ) ont été respectivement de 10,1% et de 16,5% au cours des 24 semaines de traitement.

Les variations de la fréquence médiane des absences ont été de -30,1% (n=22) pour le groupe lacosamide et de -15,3% (n=22) pour le groupe placebo. Parmi les 12 patients ayant rapporté une augmentation du nombre de jours avec crises d'absence pendant la période de traitement par rapport à la période de pré-inclusion, 9/42 patients étaient dans le groupe placebo versus 3/51 dans le groupe lacosamide ; parmi les 15 patients ayant rapporté une augmentation de la fréquence des crises d'absence, 6/51 patients étaient sous lacosamide versus 9/42 sous placebo. Le pourcentage de patients ayant eu une aggravation des absences (augmentation de la fréquence des crises  $\geq 50\%$ ) a été de 2% (1/51) sous lacosamide et de 7,1% (3/42), sous placebo.

Les variations de la fréquence médiane des crises myocloniques ont été de -54,6% (n=24) pour le groupe lacosamide et -65,7% (n=25) pour le groupe placebo. Chez l'enfant, les variations ont été respectivement de 11,5% et -34,0%. Parmi les 9 patients ayant rapporté une augmentation du nombre de jours avec crises myocloniques pendant la période de traitement par rapport à la période de pré-inclusion, 6/47 patients étaient dans le groupe lacosamide versus 3/49 dans le groupe placebo. L'augmentation de la fréquence des crises myocloniques a également été plus fréquente chez les patients traités par lacosamide (8/47) que chez les patients sous placebo (5/49). Le pourcentage de patients ayant eu une aggravation des crises myocloniques (augmentation de la fréquence des crises  $\geq 50\%$ ) a été de 8,5% (4/47) sous lacosamide et 4,1% (2/49) sous placebo. Bien que l'apparition des crises myocloniques soit inconstante et instable, les données suggèrent l'existence d'une aggravation des crises myocloniques avec le lacosamide.

Les taux de répondeurs concernant les absences et les crises myocloniques sont apparus similaires entre les deux groupes de traitement.

Un nombre restreint de patients traités par lacosamide étaient âgés de moins de 18 ans :  $\geq 4$  à  $<12$  ans (n=8) ;  $\geq 12$  à  $<18$  (n=16). Ces données très limitées suggèrent une efficacité similaire à celle observée chez l'adulte sur le délai de survenue de la 2<sup>ème</sup> CGTCP et la fréquence de ces crises chez les patients pédiatriques. Ce n'est pas le cas concernant le statut libre de CGTCP pour lequel les adultes semblent avoir une meilleure réponse que les patients pédiatriques.

Aucune conclusion ne peut être portée sur l'évolution de la qualité de vie du fait du caractère purement exploratoire de l'analyse des données.

Les effets à long terme du traitement des CGTCP par lacosamide sont évalués dans l'étude de suivi EP0012. Dans le rapport intermédiaire (211 patients inclus, 57,6% et 32% des patients avaient été respectivement exposés plus de 12 mois et plus de 24 mois) le pourcentage d'arrêt de traitement dans l'étude est de 17,1% ; le manque d'efficacité a été signalé comme l'une des raisons de l'arrêt par 5,2% des patients (n=11). Dans l'étude SP0982, la principale raison d'arrêt dans le groupe lacosamide a été celle des événements indésirables (8,3%) ; le manque d'efficacité n'avait été signalé que par un seul patient (0,8%).

Dans l'étude SP0982, la variation médiane de la fréquence de CGTCP sur 28 jours à 24 semaines de traitement a été de -77,92% dans le groupe lacosamide par rapport à la période de pré-sélection. Des variations similaires ont été observées au moins jusqu'à la semaine 94 du suivi EP0012 - les variations médianes par rapport à ces valeurs de base dans les cohortes de 0 à 22 semaines (n=167, 79,1%), de 0 à 46 semaines (n=128, 60,7%) et de 0 à 94 semaines (n=66, 31,3%) ont été respectivement de -87,0%, -83,3% et -84,6%. Il est délicat de tirer des conclusions de ces résultats en raison de la nature ouverte de ce suivi et du biais de sélection potentiel.

Seuls 49 patients pédiatriques (24 patients dans le groupe lacosamide) ont été inclus dans l'étude SP0982. Un deuxième amendement au protocole avait permis l'inclusion de patients âgés de 4 à 12 ans ; seuls 8 patients âgés de moins de 12 ans ont été exposés au lacosamide.

Chez les patients pédiatriques, le lacosamide semble avoir un effet similaire à celui observé chez les adultes sur les CGTCP (survenue de la 2<sup>ème</sup> CGTCP, fréquence des crises, taux de répondeurs).

## ► Tolérance

Les données de tolérance du lacosamide dans le traitement des CGTCP chez les adultes et les patients pédiatriques avec EGI sont issues de l'étude SP0982 et du suivi EP0012.

Parmi les 242 patients inclus dans l'étude SP0982, 49 patients étaient âgés de moins de 18 ans (4 à 11 ans, n=17 ; 12 à 17 ans, n=32) au moment de leur inclusion dans l'étude.

Dans le groupe lacosamide, les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont été des vertiges (23,1%), de la somnolence (16,5%) et des céphalées (14,0%). Dans le groupe placebo, les événements indésirables les plus fréquents ont été la somnolence (14,0%), les céphalées (9,9 %), les nausées et les vertiges (5,8 % chacun).

Parmi les patients pédiatriques du groupe lacosamide, les taux de somnolence ajustés en fonction de la durée d'exposition ont été plus élevés que dans le groupe placebo (5,94 versus 1,70 pour 100 personnes-mois) ; chez l'adulte, ces taux ont été respectivement de 2,84 versus 5,46.<sup>19</sup>

Les pourcentages de patients ayant déclaré des EI graves ont été respectivement de 6,6% et 3,3% dans les groupes lacosamide et placebo. Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés dans le groupe lacosamide ont été les étourdissements (1,7 %) et la somnolence (1,7 %). Aucun décès n'a été signalé dans l'étude. Quatre (3,3%) patients sous lacosamide versus 0 sous placebo ont déclaré des EI à type d'ataxie non répertoriés. Tous ont été considérés comme reliés au médicament de l'étude par l'investigateur.

Trois patients du groupe lacosamide (2,5%) ont signalé 3 EI à type d'épilepsie myoclonique pendant la période de traitement, versus 0 dans le groupe placebo. Un patient dans le groupe lacosamide a signalé une légère crise d'épilepsie myoclonique pendant la période post-traitement (décroissance des doses). Un patient du groupe placebo (0,8%) a signalé une myoclonie ; 21 patients ont eu une nouvelle crise myoclonique ou une aggravation des crises myocloniques (augmentation  $\geq$  50% de la fréquence des crises), dont 14 dans le groupe lacosamide et 7 dans le groupe placebo.

Au cours du suivi EP0012, les EI le plus fréquemment signalés pour 100 personnes-mois étaient les suivants : nasopharyngite (35 participants à l'étude [16,6 %]), avec un taux de 0,97 personnes-mois ; céphalées (34 participants à l'étude [16,1%]), 0,94 personnes-mois ; étourdissements (32 [15,2%]), 0,88 personnes-mois ; somnolence (22 [10,4%]), 0,61 personnes-mois ; infection des voies respiratoires supérieures (14 [6,6%]), 0,39 personnes-mois ; contusions et nausées (13 [6,2%] chacune), 0,36 personnes-mois chacune.

La tolérance du lacosamide dans le traitement des CGTCP chez les patients ayant une épilepsie généralisée idiopathique a été en général conforme au profil de sécurité connu du lacosamide dans la population des patients ayant des crises d'épilepsie partielles, excepté concernant les crises myocloniques.

Les données de tolérance disponibles sont trop limitées pour permettre d'évaluer l'impact potentiel d'un traitement par lacosamide sur le comportement et le fonctionnement exécutif des enfants atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

## ► Discussion

Le traitement par lacosamide a démontré une réduction du risque d'apparition de CGTCP pendant une période de traitement de 24 semaines par rapport au placebo dans l'étude SP0982.

On peut cependant noter que les fréquences médianes de CGTCP observées sur 28 jours était plutôt faible au cours de la période de pré-sélection :  $1,25 \pm 1,76$  dans le groupe lacosamide ;  $1,24 \pm 2,42$  dans le groupe placebo. Compte tenu des différences entre les deux groupes de traitement sur ces valeurs initiales, valeurs significativement inférieures aux valeurs moyennes correspondantes (respectivement 1,88 et 2,02), l'EPAR indique une possible surestimation de l'amplitude de l'effet pour cette analyse temps-événements du critère principal de l'étude.<sup>18</sup>

D'autres crises généralisées, comme les absences et les crises myocloniques, n'ont pas été améliorées par le traitement. L'amélioration des crises généralisées tonico-cloniques (CGTC) est considérée comme étant d'une importance majeure pour les patients atteints d'EIG mais ne doit pas se faire au détriment de l'aggravation d'autres crises généralisées. Des effets négatifs sur d'autres

<sup>19</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-ws-1782-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-ws-1782-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

types de crises généralisées, comme les absences ou les crises myocloniques ont été observés avec certains antiépileptiques tels que la carbamazépine ou la phénytoïne ; ces effets figurent dans le RCP de ces produits.

On peut noter que la majorité des patients pédiatriques (63,3%) ont été classés dans la catégorie "Autre épilepsie idiopathique généralisée non définie", avec une prédominance dans le groupe lacosamide par rapport au groupe placebo (respectivement 17 [70,8 %] versus 14 [56,0 %]) ; 40,3% des patients adultes étaient classés dans cette catégorie. La taille des échantillons de patients ayant une EGI définie dans l'étude (épilepsie absence infantile, épilepsie absence juvénile, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie avec crises grand mal du réveil) est trop restreinte pour pouvoir porter des conclusions sur l'efficacité du lacosamide dans ces sous-groupes syndromiques.

L'interprétation des résultats d'efficacité du traitement chez les patients pédiatriques ayant une EGI est limitée par le nombre restreint d'enfants inclus dans l'étude pivot ; la plupart des syndromes incluent des secousses myocloniques et des crises d'absence qui peuvent s'aggraver avec les médicaments agissant sur les canaux sodiques. L'aggravation des crises myocloniques induite par le lacosamide qui a été observée est à surveiller, en particulier dans la population pédiatrique.

Les données issues du suivi EP0012, en ouvert, concernant le maintien de l'efficacité du traitement à plus long terme (> 24 semaines) dans les CGTCP sont d'interprétation difficile. Les résultats issus du rapport intermédiaire, qui date du 12 juillet 2019, indiquent un nombre non négligeable de patients ayant arrêté le traitement pour manque d'efficacité.

Les données sur la tolérance du lacosamide dans le traitement de la CGTCP chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans ayant une IGE ont été dans l'ensemble conformes au profil de tolérance connu du produit dans la population des épilepsies partielles, excepté pour les effets indésirables relatifs aux crises myocloniques et à l'ataxie.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par lacosamide dans les CGTCP devra être pesé, en tenant compte des effets sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques, ainsi que des effets observés chez les patients avec un diagnostic spécifique (tel que l'épilepsie-absence juvénile ou l'épilepsie myoclonique juvénile).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, VIMPAT n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etude de tolérance EP0012/VALUE (NCT02408549) - en cours

Etude d'extension de l'étude VALOR, évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme (5 ans) du lacosamide en association dans le traitement, des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez des patients âgés de plus de 4 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

Pays concernés : USA, Australie, Brésil, Bulgarie, Chine, Rep. Tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Corée du Sud, Mexique, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Slovaquie, Espagne, Taiwan.

### 8.6.2 Dans d'autres indications

Etude SP0967 (NCT02477839) - achevée en mai 2020

Etude de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance du lacosamide en association dans le traitement des crises focales chez les patients épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans).

Pays concernés : USA, Argentine, Brésil, Bulgarie, Chine, Croatie, Rep. Tchèque, France, Géorgie, Grèce, Hongrie, Israël, Italie, Corée du Sud, Mexique, Moldavie, Philippines, Pologne, Portugal,

Roumanie, Russie, Serbie, Slovaquie, Taiwan, Thaïlande, Ukraine.

Etude SP0968 (NCT04519645) - début d'étude janvier 2021, fin d'étude prévue en octobre 2021  
Etude de phase 2/3, multicentrique, randomisé, en ouvert, évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du lacosamide versus traitement actif dans les crises électroencéphalographiques néonatales répétées.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>20</sup>

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie<sup>21</sup> associée à une bonne tolérance du traitement, si cela est possible. Si cela n'est pas possible, le traitement médicamenteux vise à réduire le nombre de crises, avec la meilleure qualité de vie possible. La stratégie thérapeutique doit être individualisée, en accord avec le patient et/ou sa famille et/ou son représentant légal, en fonction des caractéristiques du patient (sexe, âge, etc.), du type de crise, du diagnostic syndromique, des médicaments et thérapeutiques existantes, des comorbidités et du mode de vie du patient. Une épilepsie ne justifie pas systématiquement la prescription d'un traitement de fond.

On utilisera en première ligne une monothérapie antiépileptique. Lorsque la première ligne de traitement n'est pas suffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une monothérapie avec une autre molécule (qui peut être une alternative de première ou de deuxième ligne) doit être instaurée. La période de substitution d'antiépileptique doit être suivie avec attention.

Dans la majorité des cas, il est recommandé d'utiliser une bithérapie antiépileptique lorsque deux monothérapies successives, adaptées au diagnostic de crise ou au diagnostic syndromique et à doses optimales n'ont pas permis un contrôle complet des crises.

Si une bithérapie ne permet pas un arrêt complet des crises ou est mal tolérée, il faut choisir le traitement antiépileptique (monothérapie ou bithérapie) ayant permis le meilleur contrôle des crises, tout en ayant une balance efficacité/tolérance satisfaisante.

Le patient doit être adressé à un centre expert en cas de pharmaco-résistance<sup>22</sup>, d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical ou d'épilepsie associée à une maladie rare avérée ou suspectée.

Au cours des consultations de suivi, lorsque la situation est stable, la balance bénéfique/risque de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement antiépileptique doit être évaluée en fonction du syndrome épileptique, afin de ne pas maintenir des traitements inutiles. La décision d'arrêter ou de poursuivre un traitement doit être prise par le médecin en accord avec le patient et/ou sa famille, après avoir exposé les risques et les bénéfices attendus de l'arrêt ou de la poursuite du traitement, notamment sur le mode de vie (activité professionnelle, conduite automobile, etc.). Si la décision d'arrêter le traitement est prise, le sevrage médicamenteux devra se faire progressivement ; il sera nécessaire de prescrire un plan de traitement à mettre en place en cas de récurrence des crises d'épilepsie.

Le choix de la molécule dépend du diagnostic électro-clinique, du type de crises d'épilepsie, du syndrome épileptique s'il est connu, de l'âge et du sexe, des comorbidités du patient et de l'AMM des antiépileptiques. Chez l'enfant, dans certaines épilepsies graves, en l'absence de galénique adaptée ou d'études cliniques, des médicaments pourront être prescrits hors AMM après avis d'un médecin formé à l'épilepsie de l'enfant. Il est recommandé d'utiliser de préférence des traitements à libération prolongée lorsque ces derniers sont disponibles. Une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables potentiels de l'ensemble des traitements antiépileptiques prescrits, et ce, dès la prescription du traitement antiépileptique et à chaque consultation de suivi, que ce soit par le neurologue, le neuropédiatre, le gériatre ou le médecin traitant. Il est recommandé d'être

<sup>20</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes)

<sup>21</sup> La réponse au traitement est définie par l'absence de crise d'épilepsie pendant une durée de trois fois la durée de l'intervalle entre deux crises avant la mise en place du traitement, ou pendant 12 mois (146) (accord d'experts).

<sup>22</sup> Échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie.

attentif aux risques d'interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et d'autres classes médicamenteuses.

Les patients doivent être adressés à un centre expert pour une évaluation dans les situations suivantes : en cas de pharmacorésistance, chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, en cas de diagnostic de crise ou de syndrome incertain, en cas de diagnostic d'épilepsie rare, ou devant l'existence d'une régression développementale ou comportementale.

Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité sur le traitement des crises généralisées en monothérapie et/ou en bithérapie sont répertoriés dans le tableau du paragraphe 05.1. Médicaments.

Un traitement doit être proposé dès le diagnostic d'épilepsies généralisées idiopathiques : épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques isolées, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies absences de l'enfant et de l'adolescent, sans attendre la survenue ou la récurrence d'une crise généralisée tonico-clonique.

Concernant l'épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques isolées et l'épilepsie myoclonique juvénile, le traitement de première intention sera le valproate de sodium chez le garçon, et quel que soit le sexe du patient la lamotrigine ou le lévétiracétam. En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du traitement de première intention, le traitement de seconde intention sera une deuxième monothérapie parmi les traitements de première intention. Si cette deuxième monothérapie ne permet pas un contrôle optimal des crises, il est nécessaire de prescrire une bithérapie parmi les traitements ayant fait preuve de leur efficacité dans le contrôle des crises généralisées (lévétiracétam, lamotrigine, valproate de sodium, pérampandol, topiramate, par exemple). En cas d'inefficacité des premières lignes de traitement ou de crises généralisées fréquentes, on pourra prescrire du valproate de sodium chez la fille après lui avoir donné les informations nécessaires concernant la contraception orale et la grossesse. Si la première bithérapie n'est pas efficace ou mal tolérée, le patient doit être adressé à un centre expert.

Les différents accords d'experts basés sur la pratique clinique suggèrent que certains traitements antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrin) sont susceptibles d'aggraver certaines crises associées aux crises généralisées tonico-cloniques. La carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la prégabaline et le vigabatrin pourraient aggraver les épilepsies myocloniques juvéniles.

Le traitement de première intention de l'épilepsie-absences de l'adolescent est soit la lamotrigine quel que soit le sexe du patient, soit le valproate de sodium chez le garçon. Ces traitements sont efficaces dans les absences et les crises généralisées tonico-cloniques.

En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du traitement de première intention, le traitement de seconde intention est une deuxième monothérapie parmi les deux traitements de première intention. Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler les crises convulsives généralisées tonico-cloniques associées aux absences, il est nécessaire de prescrire une bithérapie associant en priorité le valproate de sodium et la lamotrigine ou encore le lévétiracétam. Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler les absences, mais contrôle les crises convulsives généralisées tonico-cloniques, il est nécessaire de prescrire une bithérapie associant en priorité le traitement ayant permis le contrôle des crises généralisées tonico-cloniques avec l'éthosuximide.

En cas d'inefficacité des premières lignes de traitement ou de crises généralisées fréquentes, on pourra prescrire du valproate de sodium chez la fille après lui avoir donné les informations nécessaires concernant la contraception orale et la grossesse.

Le traitement de première intention de l'épilepsie-absence de l'enfant est l'éthosuximide. Le traitement de deuxième intention est une monothérapie par valproate de sodium, quel que soit le sexe de l'enfant. Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler complètement les absences épileptiques, une 3<sup>ème</sup> monothérapie ou une bithérapie sera instaurée. Les traitements en association sont à choisir parmi l'éthosuximide, le valproate de sodium et la lamotrigine. Si la première bithérapie n'est pas efficace ou mal tolérée, le patient doit être adressé à un centre expert. D'autres études de classe II ou III ont été réalisées dans le traitement des épilepsies absences de l'enfant. Elles montrent une efficacité relative des benzodiazépines, du topiramate et du lévétiracétam.

Les traitements aggravant les crises absences sont la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, la prégabaline et le vigabatrin.

### **Place de VIMPAT (lacosamide) dans la stratégie thérapeutique :**

VIMPAT (lacosamide) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par lacosamide dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires devra être pesé, en tenant compte de la tolérance du produit, des effets sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques, ainsi que des effets observés chez les patients avec un diagnostic spécifique. Compte tenu du risque d'aggravation des myoclonies et de l'absence d'efficacité sur les absences, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par lacosamide sont les patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires isolées.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► La répétition, en général spontanée, des crises d'épilepsie, peut avoir des conséquences directes à type de traumatisme grave, est susceptible d'entraîner à moyen et à long terme des troubles psychologiques, une altération marquée de la qualité de vie et avoir des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients. Chez l'enfant et l'adolescent, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales et peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.

► VIMPAT (lacosamide) est un médicament à visée symptomatique ou préventive des crises généralisées tonico-cloniques primaires

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans l'indication.

► VIMPAT (lacosamide) est un traitement de deuxième intention dans l'indication.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison d'un impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie non démontré au regard de l'absence de données d'efficacité contrôlées versus comparateur actif,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),

VIMPAT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIMPAT (lacosamide) est important dans le traitement en association, des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.**



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 le traitement en association, des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité du lacosamide par rapport au placebo sur le risque de développer des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) sur 24 semaines de traitement, chez des patients ayant une épilepsie généralisée idiopathique traités par un à trois antiépileptiques,

mais eu égard :

- au besoin médical partiellement couvert,
- à l'absence de données contrôlées versus comparateur actif,
- à l'aggravation potentielle des myoclonies,

la Commission considère que VIMPAT (lacosamide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises généralisée tonico-cloniques primaires.

## 010.3 Population cible

La population cible de VIMPAT (lacosamide) correspond aux patients âgés de 4 ans et plus ayant une épilepsie généralisée idiopathique, susceptible de bénéficier de l'association de ce médicament à un traitement antiépileptique pour des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires.

En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0‰ chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans. Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) représenteraient 15 à 30% des épilepsies. Une étude récente portant sur tous les patients ( $\geq$  17 ans) atteints d'EGI habitant Funen au Danemark (496 000 habitants) rapporte une estimation de la prévalence ponctuelle des patients identifiables atteints d'EGI de 2,7‰ adultes.<sup>23</sup>

Selon avis d'expert, 30 à 45% de ces patients seraient susceptibles de bénéficier d'un traitement en association. En tenant compte des données de population INSEE au 1er janvier 2021<sup>24</sup>, une estimation du nombre de patients âgés de 4 ans et plus, susceptibles de recevoir VIMPAT (lacosamide) dans l'indication, pourrait être comprise entre 40 000 et 60 000. Les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par lacosamide sont les patients présentant une épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques primaires isolées. La prévalence de ces épilepsies étant d'environ 0,7 pour 1000 adultes, une estimation du nombre de ces patients serait comprise entre 13 000 et 20 000 patients.

La population cible de VIMPAT (lacosamide) dans l'extension d'indication peut être estimée à 60 000 patients au maximum.

<sup>23</sup> Gesche J, Christensen J, Hjalgrim H, Rubboli G, Beier CP. Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. Eur J Neurol. 2020 Apr;27(4):676-684.

<sup>24</sup> Population âgée de 4 ans et plus : 64 536 208 - Données de population INSEE au 1er janvier 2021.

## 012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Les conditionnements en boîtes de 14 et de 56 comprimés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

## 013 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 29 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 7 avril 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>VIMPAT 50 mg, comprimé pelliculé</u> B/14 (CIP : 34009 388 295 7 0) B/56 (CIP 34009 388 296 3 1) B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 733 1 4) <u>VIMPAT 100 mg, comprimé pelliculé</u> B/56 (CIP : 34009 388 299 2 1) B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 734 8 2) <u>VIMPAT 150 mg, comprimé pelliculé</u> B/56 (CIP : 34009 388 301 7 0) B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 735 4 3) <u>VIMPAT 200 mg, comprimé pelliculé</u> B/56 (CIP : 34009 388 304 6 0) B/56 x 1 comprimé (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 224 736 0 4) <u>VIMPAT 10 mg/ml, sirop</u> B/1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 221 981 4 9) <u>VIMPAT 10 mg/ml, solution pour perfusion</u> B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 388 309 8 9)
<b>Demandeur</b>	UCB PHARMA SA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	AMM initiale (en association) : 29 août 2008 Extension d'indication (chez l'enfant à partir de 4 ans) : 14 septembre 2017 Extension d'indication (traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique) : 1 <sup>er</sup> décembre 2020 L'AMM est associée à un PGR.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	N N03            Système nerveux N03            Antiépileptique N03A          Antiépileptique N03AX        Autre antiépileptique N03AX18      Lacosamide

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire