

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 juillet 2013

FYCOMPA 2 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 7 (CIP : 34009 267 760 0 8)

Boîte de 28 (CIP : 34009 268 447 4 5)

FYCOMPA 4 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 762 3 7)

FYCOMPA 6 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 765 2 7)

FYCOMPA 8 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 767 5 6)

FYCOMPA 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 769 8 5)

FYCOMPA 12 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 (CIP : 34009 267 771 2 8)

Laboratoire EISAI SAS

DCI	Perampanel
Code ATC (2012)	N03AAX22 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Fycompa est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus. »

SMR	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	FYCOMPA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus.
Place dans la stratégie thérapeutique	FYCOMPA constitue un moyen thérapeutique supplémentaire du traitement des crises d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients âgés de 12 ans et plus en cas d'échec aux monothérapies.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 26 juillet 2012
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2012 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX22 perampanel
----------------	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de FYCOMPA sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le perampanel est le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs, non compétitifs des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central et il est impliqué dans différents troubles neurologiques provoqués par une hyperexcitabilité neuronale. L'activation des récepteurs AMPA par le glutamate serait responsable de l'essentiel de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cerveau.

Le mécanisme précis par lequel le perampanel exerce ses effets antiépileptiques chez l'homme n'est pas complètement élucidé.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« Posologie :

Adultes et adolescents :

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

Le perampanel doit être pris par voie orale, une fois par jour avant le coucher.

Le perampanel est efficace aux doses de 4 à 12 mg/jour dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 à 8 mg/jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour jusqu'à atteindre 12 mg/jour. Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du perampanel (voir rubrique 4.5 du RCP), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du perampanel (voir rubrique 4.5 du RCP), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

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

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

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

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

Sujets âgés (65 ans et plus) :

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

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

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

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

Population pédiatrique :

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

Mode d'administration

Fycompa doit être pris par voie orale une fois par jour au coucher. Il peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2 du RCP). Le comprimé doit être avalé entier à l'aide d'un verre d'eau. Il ne doit pas être croqué, écrasé ou divisé. En l'absence de barre de cassure, les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise. En avalant les comprimés sans les croquer ni les écraser, le patient est sûr de prendre la totalité de la dose. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

La classification internationale des crises épileptiques² distingue les crises généralisées des crises partielles sur des critères cliniques et de l'électro-encéphalogramme (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques

A Crises généralisées	B Crises partielles
Absences : Typiques Atypiques Crises : myocloniques cloniques toniques tonico-cloniques atoniques	Crises partielles simples, avec signes : moteurs somatiques, sensitifs ou sensoriels végétatifs psychiques Crises partielles complexes Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
C Crises partielles secondairement généralisées Avec troubles de la conscience dès le début de la crise, ± automatismes Toute crise partielle peut évoluer vers une crise secondairement généralisée	

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

Il est recommandé d'avoir recours à une monothérapie en première intention à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée.

En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

¹ HAS, Conférence de consensus « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes 2004 ».

² Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.

L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves. Un chevauchement thérapeutique permet de passer d'une molécule à l'autre.

On estime qu'environ 20 à 30% des épilepsies partielles sont pharmaco-résistantes.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les antiépileptiques indiqués dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire peuvent être utilisés en monothérapie ou uniquement en association comme Fycompa. Cependant la plupart des antiépileptiques peuvent être utilisés en association ou en monothérapie.

Ils sont indiqués chez l'adulte et éventuellement chez l'enfant et l'adolescent (Tableau 2).

Tableau 2 : Antiépileptiques indiqués dans les épilepsies partielles et tranche d'âge

Antiépileptiques de 3 ^{ème} génération	Indication	Adulte	Adolescent	Enfant	Laboratoire
Uniquement en association					
GABITRIL (tiagabine)	Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans	Adulte	Adolescent de plus de 12 ans		Cephalon
LYRICA (prégabaline), patients adultes	LYRICA est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Adulte			Pfizer
TROBALT (rétigabine)	En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus	Adulte			GlaxoSmithKline
VIMPAT (lacosamide)	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus.		Patients épileptiques âgés de 16 ans et plus		UCB
ZEBINIX (eslicarbazépine)	En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	Adulte			Eisai
En association et en monothérapie					
EPITOMAX (topiramate),	. En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. . En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises	Adulte Adulte	Adolescent Adolescent	Enfant de plus de 6 ans Enfant à partir de 2 ans	Janssen-Cilag

	associées au syndrome de Lennox-Gastaut.				
KEPPRA (lévétiracétam)	<p>. KEPPRA est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p> <p>. KEPPRA est indiqué en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> o dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ; o dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ; o 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. 	<p>Adulte</p> <p>Adulte</p> <p>Adulte</p> <p>Adulte</p>	<p>A partir de 16 ans</p> <p>Adolescent à partir de 12 ans</p> <p>Adolescent à partir de 12 ans</p>	<p>Enfant et nourrisson à partir de 1 mois</p>	UCB
LAMICTAL (lamotrigine)	<p>Adulte et adolescent de 13 ans et plus :</p> <p>. Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.</p> <p>. 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.</p> <p>Enfant et adolescent de 2 à 12 ans :</p> <p>. Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>. Traitement en monothérapie des absences typiques.</p>	<p>Adulte</p>	<p>Adolescent de plus de 13 ans</p> <p><i>Enfant et adolescent de 2 à 12 ans</i></p>	<p>Enfant 2 à 12 ans</p>	GlaxoSmithKline

NEURONTIN (gabapentine)	La gabapentine est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. La gabapentine est indiquée en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.	Adulte		Enfant à partir de 6 ans	Pfizer
SABRIL (vigabatrine)	. En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. .Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).	Adulte		Enfant « spasmes infantile »	Sanofi-Aventis
TRILEPTAL (oxcarbazépine)	. Traitement des crises épileptique partielles avec ou sans généralisation secondaire . En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.	Adulte		Enfant à partir de 6 ans	Novartis
ZONEGRAN (zonisamide)	En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.	Adulte			Eisai
. Antiépileptiques de 1^{ère} et 2^{ème} génération :					
DEPAKINE (valproate de sodium)	Adulte et enfant : . Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : . Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises	Adulte		Enfant	Sanofi-Aventis

	<p>myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.</p> <p>. Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p>Enfant : Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.</p>				
DIHYDAN (phénytoïne)	<p>Chez l'adulte :</p> <p>. Soit en monothérapie. . Soit en association à un autre traitement antiépileptique. . Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. . Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p>Chez l'enfant :</p> <p>. Soit en monothérapie. . Soit en association à un autre traitement antiépileptique. . Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. . Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire.</p>	Adulte		Enfant	Alkopharma
GARDENAL (phénobarbital)	<p>Adulte. Enfant Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <p>. Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. . Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p>	Adulte		Enfant	Sanofi-Aventis
MYSOLINE (primidone)	<p>Chez l'adulte :</p> <p>. soit en monothérapie, . soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p>	Adulte		Enfant	SERB

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. <p>Chez l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> . soit en monothérapie, . soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. 				
TEGRETOL (carbamazépine)	<p>Épilepsie : Adulte et enfant :</p> <p>En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Traitement des épilepsies partielles, avec ou sans généralisation secondaire. . Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. 	Adulte		Enfant	Novartis

Les antiépileptiques qui peuvent être utilisés en association chez l'enfant ayant des épilepsies partielles sont :

DEPAKINE (valproate de sodium)
DIHYDAN (phénytoïne)
EPITOMAX (topiramate)
GABITRIL (tiagabine)
KEPPRA (lévétiracétam)
GARDENAL (phénobarbital)
LAMICTAL (lamotrigine)
MYSOLINE (primidone)
NEURONTIN (gabapentine)
TEGRETOL (carbamazépine)
TRILEPTAL (oxcarbazépine)
VIMPAT (lacosamide), à partir de 16 ans.

Le choix du traitement dépend du type d'épilepsie et des particularités du patient.

Le service médical rendu de ces médicaments est important.

La Commission de transparence a estimé que dans le traitement des épilepsies partielles ces médicaments n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du perampanel repose sur trois études de phase III (études 304, 305, 306).

Les méthodologies des études 304, 305 et 306 ont été similaires et ont permis de réaliser une analyse groupée de leurs résultats.

07.1 Efficacité

Méthodologie

Les études 304, 305 et 306 sont multicentriques randomisées en double aveugle versus placebo. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du perampanel (à différentes posologies) à celles du placebo chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie partielle réfractaire déjà traitée par un à trois antiépileptiques.

Le perampanel ou le placebo a été associé aux traitements antiépileptiques des patients (1 à 3 antiépileptiques avant l'inclusion).

Il s'agit d'études de supériorité.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- patients des 2 sexes, âgés de 12 ans et plus (en Allemagne, Bulgarie, France, Pays-Bas, Portugal, Lituanie, Inde et Chine, l'âge devait être ≥ 18 ans) ;
- patients avec des crises partielles non contrôlées malgré un traitement comprenant au moins deux antiépileptiques différents au cours des deux dernières années ;
- patients en cours de traitement avec des posologies stables d'un à trois antiépileptiques maximum. Un seul inducteur enzymatique (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou primidone) pouvait être prescrit sur les trois antiépileptiques autorisés.

Les principaux critères de non inclusion ont été :

- patients avec une épilepsie ou des crises généralisées d'emblée, telles que des absences et/ou des épilepsies myocloniques ;
- patients avec des antécédents de syndrome de Lennox-Gastaut, des antécédents d'état de mal épileptique au cours des 12 mois précédant la 1ère visite ;
- utilisation concomitante de la vigabatrine. Les patients ayant été traités par vigabatrine devaient l'avoir interrompu au moins 5 mois avant la visite 1.

Traitements

Ces études se sont déroulées en trois étapes :

- Une phase de pré-randomisation d'une durée de 6 semaines :

Au cours de cette phase, chaque patient devait avoir eu au moins cinq crises (au moins deux crises partielles par période de trois semaines) et aucune période libre de crise de plus de 25 jours.

- Une phase en double aveugle d'une durée de 19 semaines :

Cette phase a débuté à la deuxième visite (semaine 6) et a compris deux périodes : une période de titration et une période de maintenance.

Les patients ont été randomisés en groupes équilibrés afin de recevoir le placebo ou le perampanel aux doses de 2, 4, 8 ou 12 mg/j selon les études (cf. Figures 1 et 2), en plus du traitement antiépileptique déjà en cours lors de l'inclusion dans cette phase en double aveugle.

- Période de titration de 6 semaines :

Au cours de la période de titration, l'ensemble des patients a commencé par recevoir 6 comprimés : un comprimé de 2 mg de perampanel et 5 de placebo ou 6 comprimés de placebo. Pour les groupes 4, 8 et 12 mg, la posologie a été augmentée progressivement en remplaçant les comprimés de placebo par des comprimés de perampanel (paliers hebdomadaires de 2 mg pour atteindre la posologie cible). En accord avec les investigateurs, des ajustements posologiques ont pu être effectués en cas de mauvaise tolérance, en privilégiant si possible un seul ajustement.

- Période de maintenance de 13 semaines :

Au cours de la période de maintenance, les patients ont continué leur traitement en aveugle avec une seule prise quotidienne.

Un ajustement posologique au cours de cette étape n'était pas recommandé sauf décision contraire de l'investigateur ou d'événement indésirable non tolérable.

Les patients ayant terminé la phase en double aveugle ont pu ensuite être inclus dans une étude de suivi en ouvert (étude 307).

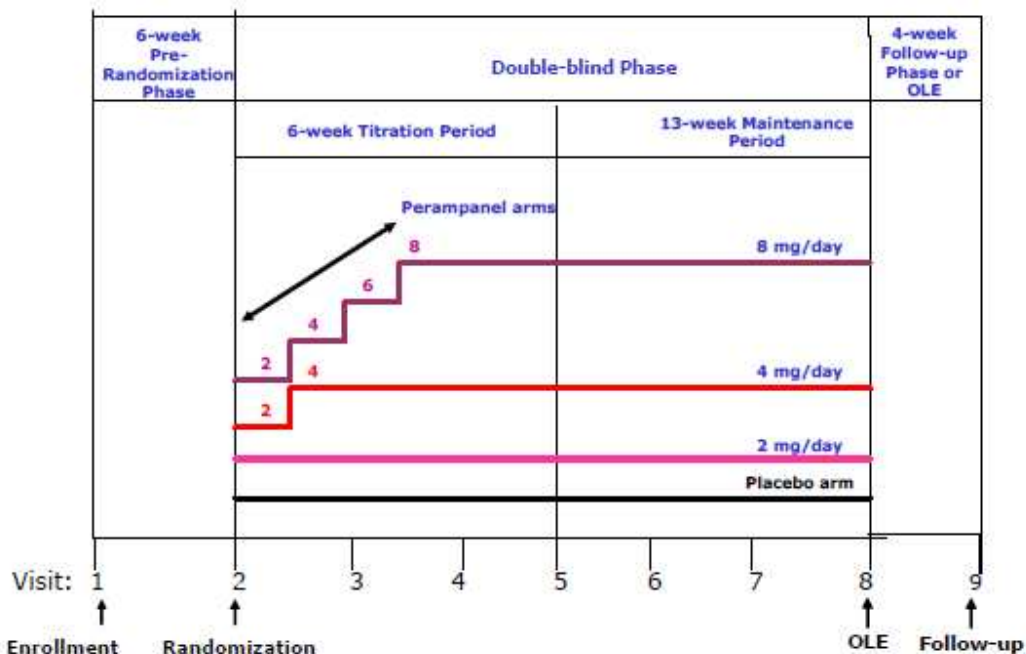
- Une phase de suivi :

Les patients ayant terminé la phase en double aveugle et non éligibles à la poursuite du perampanel et donc à l'inclusion dans l'extension en ouvert, ainsi que ceux ayant interrompu le traitement prématurément au cours de la phase en double aveugle sont entrés dans la phase de suivi.

Pendant cette phase d'une durée de 4 semaines, les patients ont continué à être traités par leur traitement antiépileptique initial.

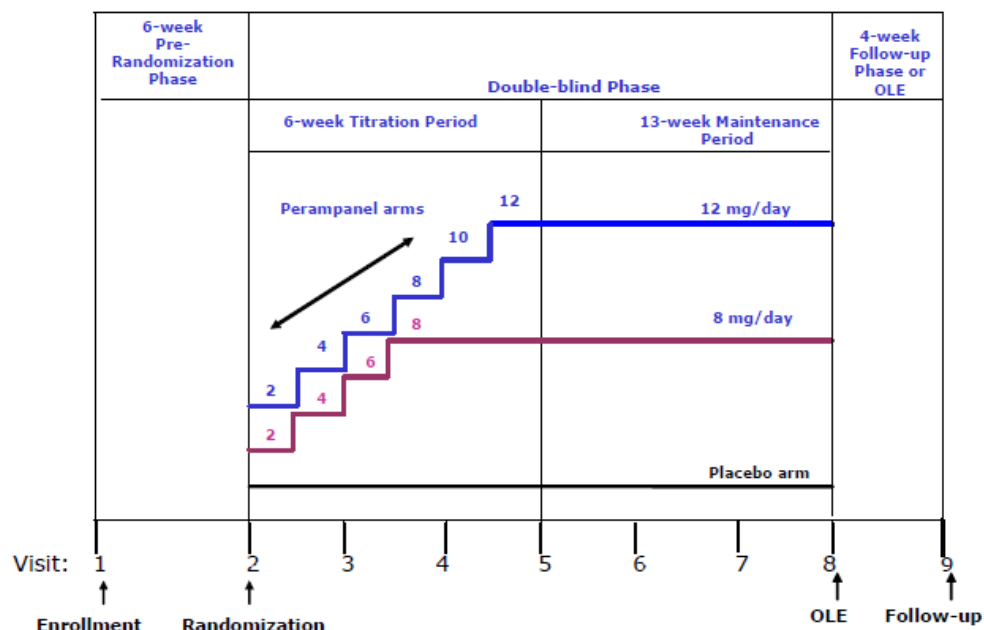
Les schémas thérapeutiques des études sont présentés en Figures 1 et 2.

Figure 1 – Etude 306 : schéma thérapeutique



OLE : « Open Label Extension » : étude d'extension en ouvert

Figure 2 – Etudes 305 et 304 : schéma thérapeutique



OLE : « Open Label Extension » : étude d'extension en ouvert

Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal retenu par l'EMA a été défini comme le pourcentage de patients répondeurs, c'est-à-dire atteignant une diminution de la fréquence de survenue des crises d'au moins 50% pendant une période de 28 jours de traitement au cours de la phase de maintenance en comparaison à la fréquence initiale des crises.

La FDA a retenu comme critère principal la variation de la fréquence de survenue des crises : variation évaluée par période de 28 jours en comparaison à la fréquence initiale. La taille des échantillons a été calculée sur ce critère. Ce critère a été retenu par l'EMA en tant que critère secondaire.

Parmi les critères secondaires et exploratoires :

- Variation de fréquence des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées : la variation a été évaluée par période de 28 jours en comparaison à la fréquence initiale.
- Proportion de patients sans crise au cours de la phase de maintenance.

Nombre de sujets inclus

D'après les résultats des études de phase II, il a été supposé que la variation de la fréquence de survenue des crises lors de la phase de maintenance par rapport à la phase de pré-randomisation serait de 10% dans le groupe placebo, 26% dans le groupe perampanel 4 mg/j et 32% dans le groupe perampanel 8 mg/j.

Etude 306

Une taille d'échantillon de 162 patients par groupe de traitement a permis une puissance de 92% susceptible de mettre en évidence une différence de 22% en termes de variation de fréquence de survenue des crises entre le groupe perampanel 8 mg/j et le groupe placebo avec un risque α de 0,05.

Cet échantillon de 162 patients par groupe de traitement a été suffisant pour aboutir à une puissance de 71% pour mettre en évidence une différence de 16% en termes de variation de fréquence de survenue des crises entre le groupe perampanel 4 mg/j et le groupe placebo avec un risque α de 0,05.

En prenant en compte les patients qui pouvaient être randomisés mais non inclus dans la population ITT, le nombre de patients randomisés devait être de l'ordre de 170 par groupe de traitement.

L'échantillon de 162 patients par groupe de traitement a été suffisant pour atteindre une puissance de 96% pour mettre en évidence une différence de 16% en termes de réponse au traitement entre le groupe placebo et le groupe perampanel 8 mg/j avec risque α de 0,05.

Une puissance de 80% a été atteinte pour mettre en évidence une différence de 12% en termes de patients répondeurs au traitement entre le groupe placebo et le groupe perampanel 4 mg/j.

Etudes 305 et 304

Une taille d'échantillon de 120 patients par groupe de traitement a abouti à une puissance de l'étude de 83% susceptible de mettre en évidence une différence de 22% en termes de variation de fréquence de survenue des crises entre le groupe perampanel 8 mg/j et le groupe placebo avec un risque α de 0,05.

En prenant en compte les patients qui pouvaient être randomisés mais non inclus dans la population ITT, le nombre de patients randomisés devait être de l'ordre de 125 par groupe de traitement.

Cet échantillon de 120 patients par groupe de traitement a été suffisant pour atteindre une puissance de 90% pour mettre en évidence une différence de 16% en termes de patients répondeurs entre le groupe placebo et le groupe perampanel 8 mg/j avec un risque α de 0,05.

Conclusion sur la détermination de la taille des échantillons :

Dans les trois études, la taille de l'échantillon a été fondée sur le critère principal de la FDA, c'est-à-dire sur la variation de la fréquence des crises. Le calcul du nombre de sujets à inclure sur la base du critère de patients répondeurs aurait conduit à des tailles d'échantillons plus réduites.

7.1.1 Etude 306³

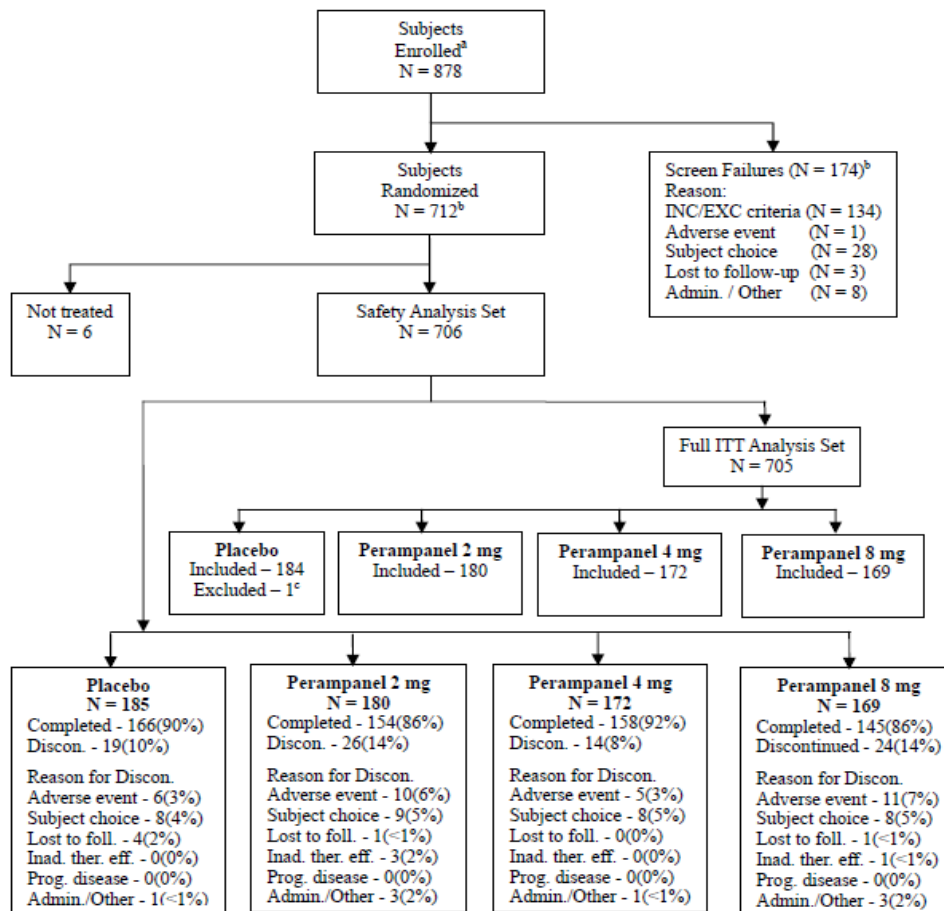
Répartition des sujets

Un total de 712 patients a été randomisé dans les 4 groupes de traitements : placebo, perampanel 2, 4 ou 8 mg/j. Parmi les 712 patients randomisés, 704 patients ont été éligibles et 8 autres patients n'ont pas respecté les critères d'inclusion et de non inclusion et indûment randomisés. Six de ces 8 patients ont été exclus, les deux autres patients (1 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe perampanel 2 mg/j) ont poursuivi l'étude.

Au total, 706 patients ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude. La répartition des patients dans les 4 groupes de l'étude est présentée dans la Figure 3.

³ Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012;78(18):1408-15.

Figure 3 – Etude 306 : Répartition des patients



a Patients ayant signé un consentement éclairé.

b Inclut les 8 patients ayant échoué à l'inclusion et indûment randomisés dans l'un des groupes de traitement.

c Un patient a été traité pendant un jour et n'a pas rempli le journal de suivi ce même jour.

Caractéristiques des patients

Les données démographiques et les caractéristiques de la population randomisée et ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT, n=706) ont été similaires entre les 4 groupes de traitement.

La plupart des patients étaient âgés de 18 à 64 ans, 60 patients (8,5%) avaient moins de 18 ans.

Le délai moyen depuis le diagnostic était d'environ 19 ans.

Au début de l'étude, 14,7% des patients étaient traités en monothérapie, 48,2% par deux antiépileptiques et 37,1% par trois antiépileptiques. La distribution des patients a été similaire entre les 4 groupes de traitement. Les antiépileptiques les plus fréquemment prescrits (plus de 10% dans au moins l'un des groupes de traitement) ont été l'acide valproïque, la lamotrigine, la carbamazépine, le lévétiracétam, le topiramate, l'oxcarbazépine et le clobazam.

Résultats

Patients répondeurs

Un patient a été considéré comme répondeur au traitement s'il présentait une diminution d'au moins 50% de la fréquence de survenue des crises sur une période de 28 jours par rapport à la fréquence observée lors de la phase de pré-randomisation.

Les résultats concernant les patients répondeurs sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Etude 306 : patients répondeurs

n (%)	Placebo n=184	Perampanel		
		2 mg/j n=180	4 mg/j n=172	8 mg/j n=169
Répondeurs	33 (17,9)	37 (20,6)	49 (28,5)	59 (34,9)
Non répondeurs	151 (82,1)	143 (79,4)	123 (71,5)	110 (65,1)
p versus placebo		NS	0,0132	0,0003

NS : non significatif

Le pourcentage de patients répondeurs a été significativement supérieur au placebo dans les groupes perampanel 4 et 8 mg/j, mais pas dans le groupe perampanel 2 mg/j.

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents de 12-17 ans :

Cette analyse a été prévue *a priori* dans le protocole (comme dans les études 305 et 304). Les résultats sur le nombre de patients répondeurs chez les patients enfants et adolescents sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 – Etude 306 : patients répondeurs dans le sous-groupe enfants-adolescents

n (%)	Placebo n=14	Perampanel		
		2 mg/j n=21	4 mg/j n=13	8 mg/j n=12
Répondeurs	2 (14,3)	1 (4,8)	3 (23,1)	4 (33,3)
Non répondeurs	12 (85,7)	20 (95,2)	10 (76,9)	8 (66,7)

p versus placebo non disponible

Le pourcentage de patients répondeurs a été supérieur dans les groupes perampanel 4 et 8 mg/j à celui du groupe placebo mais en raison des petits effectifs, aucun test n'a été effectué. Ces résultats sont donc à prendre avec précaution.

Variation de la fréquence de survenue des crises

La variation de la fréquence de survenue des crises a été évaluée sur une période de 28 jours au cours de la phase en double aveugle par rapport à la fréquence observée lors de la phase de pré-randomisation.

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Etude 306 : variation de la fréquence de survenue des crises

	Placebo n=184	Perampanel		
		2 mg/j n=180	4 mg/j n=172	8 mg/j n=169
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	9,33	10,12	10,02	10,93
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-10,69	-13,63	-23,33	-30,80
p versus placebo		NS	0,0026	<0,0001

Une baisse significative de la fréquence de survenue des crises a été observée dans les groupes perampanel 4 et 8 mg/j par rapport à celle du groupe placebo, avec une différence par rapport au placebo d'environ 14 à 20% selon les groupes.

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Etude 306 : Variation de la fréquence de survenue des crises dans le sous-groupe enfants-adolescents

	Placebo n=14	Perampanel		
		2 mg/j n=21	4 mg/j n=13	8 mg/j n=12
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	12,95	18,44	12,67	55,44
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	4,57	12,77	-23,91	-34,61

p versus placebo non disponible

Chez les enfants et adolescents, une augmentation de la fréquence des crises a été observée d'environ 5% dans le groupe placebo et d'environ 13% dans le groupe perampanel 2 mg/j, alors que la fréquence a baissé d'environ 24 à 35% dans les groupes perampanel 4 et 8 mg/j.

Variation de fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

La variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées a été évaluée sur une période de 28 jours au cours de la phase en double aveugle par rapport à la fréquence lors de la phase de pré-randomisation. Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Etude 306 : Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

	Placebo n=184	Perampanel		
		2 mg/j n=180	4 mg/j n=172	8 mg/j n=169
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	6,15	6,83	7,51	7,70
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-17,63	-20,50	-31,18	-38,69
p versus placebo		NS	0,0070	0,0005

Une variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées a été observée en faveur du groupe perampanel 4 et 8 mg/j (-31,18% et -38,69%) par rapport au placebo (-17,63%). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le groupe perampanel 2 mg/j et le placebo sur ce critère.

Pourcentage de patients libres de crise

Le pourcentage de patients ayant achevé la phase de maintenance et libres de crise pendant celle-ci a été le suivant :

- 1,2% dans le groupe placebo,
- 1,9% dans le groupe perampanel 2 mg/j (NS),
- 4,4% dans le groupe perampanel 4 mg/j (NS),
- 4,8% dans le groupe perampanel 8 mg/j (NS).

Conclusion de l'étude 306

L'étude 306 a eu pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de trois posologies de perampanel (2, 4 et 8 mg/j) à celles du placebo en traitement d'association chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie partielle réfractaire déjà traitée par un à trois antiépileptiques.

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 – Etude 306 : résultats sur les patients répondeurs, la variation de la fréquence de survenue des crises partielles, des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées.

	Placebo (n=184)	2 mg/j (n=180)	Perampanel 4 mg/j (n=172)	8 mg/j (n=169)
Patients répondeurs n (%)	33 (17,9)	37 (20,6)	49 (28,5)	59 (34,9)
p versus placebo		NS	0,0132	0,0003
Variation de la fréquence de survenue des crises - Médiane	-10,69	-13,63	-23,33	-30,80
p versus placebo		NS	0,0026	<0,0001
Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées -Médiane	-17,63	-20,50	-31,18	-38,69
p versus placebo		NS	0,0070	0,0005

La proportion de patients ayant achevé la phase de maintenance sans crise n'a pas été significativement différente entre les groupes perampanel et le groupe placebo.

Le perampanel aux posologies de 4 et 8 mg/j a démontré son efficacité par rapport au placebo en termes de patients répondeurs et de variation de la survenue des crises, quel que soit leur type.

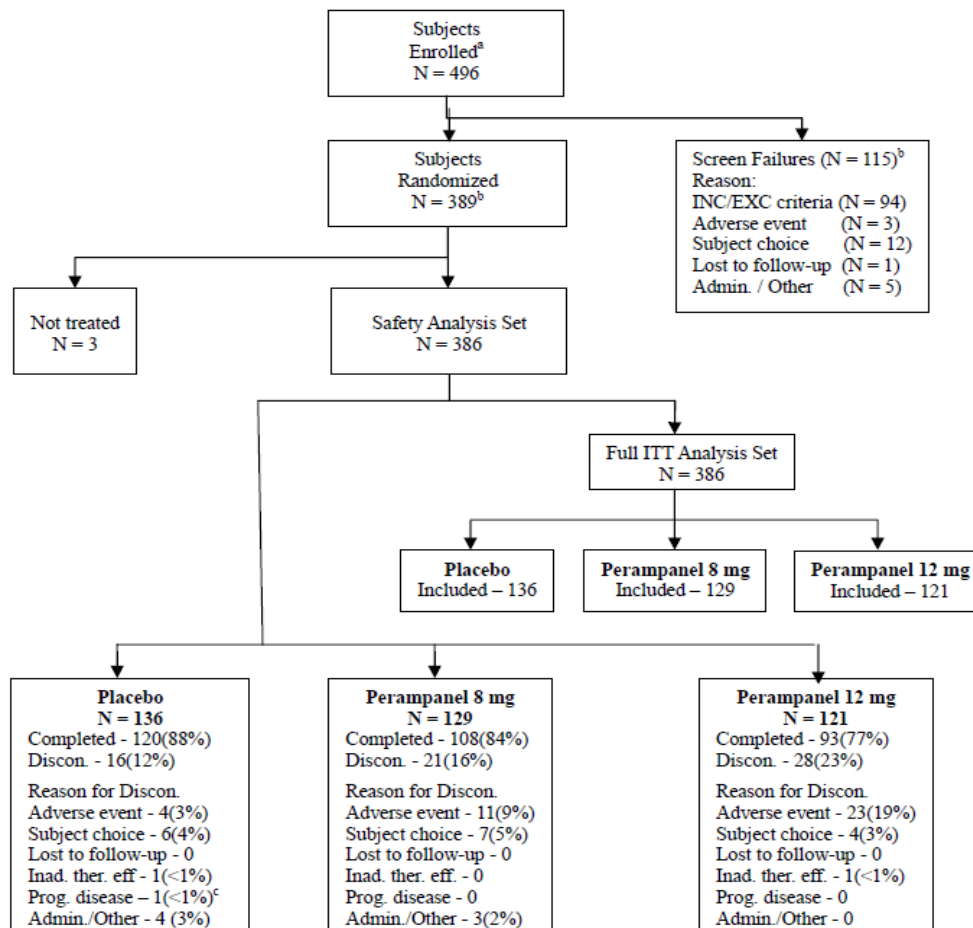
7.1.2 Etude 305

Répartition des sujets

Un total de 389 patients a été randomisé dans les 3 groupes : placebo, perampanel 8 ou 12 mg/j. Parmi les 389 patients, 381 ont été éligibles et 8 patients n'ont pas respecté les critères d'inclusion et de non inclusion et indûment randomisés.

Au final, 386 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. La répartition des patients dans les 3 groupes de l'étude est présentée dans la Figure 4.

Figure 4 – Etude 305 : Répartition des patients



a. Patients ayant signé un consentement éclairé

b. Inclut les 8 patients ne devant pas être inclus et inconvenablement randomisés dans l'un des bras de traitement.

c. Un patient a été faussement considéré en progression de la maladie au lieu d'être classé en progression de crise.

Caractéristiques des patients

Les données démographiques et les caractéristiques de la population randomisée et ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT, n=386) ont été similaires entre les 3 groupes de traitement.

La plupart des patients étaient âgés de 18 à 64 ans (87%), 44 patients (11,4%) avaient moins de 18 ans.

Le délai moyen depuis le diagnostic était d'environ 22 ans.

Concernant les traitements antiépileptiques associés au placebo ou au perampanel, 10,9% des patients étaient traités par monothérapie au début de l'étude, 50,5% des patients recevaient deux antiépileptiques et 38,6% d'entre eux étaient traités par trois antiépileptiques. La distribution des patients a été similaire entre les 3 groupes de traitement.

Les antiépileptiques les plus fréquemment prescrits (plus de 10% dans au moins l'un des groupes de traitement) ont été la carbamazépine, la phénytoïne, le clobazam, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine, le topiramate, l'acide valproïque et le zonisamide.

Résultats

Patients répondeurs

Les résultats du nombre de patients répondeurs sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Etude 305 : patients répondeurs

n (%)	Placebo n=136	Perampanel	
		8 mg/j n=129	12 mg/j n=121
Répondeurs	20 (14,7)	43 (33,3)	41 (33,9)
Non répondeurs	116 (85,3)	86 (66,7)	80 (66,1)
p versus placebo		0,0018	0,0006

L'efficacité du perampanel 8 et 12 mg/j a été démontrée versus placebo en termes de réponse au traitement (33-34% versus 14,7%).

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Cette analyse avait été prévue *a priori* dans le protocole.

Les résultats des patients répondeurs chez les patients enfants et adolescents sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 – Etude 305 : patients répondeurs dans le sous-groupe enfants-adolescents

n (%)	Placebo n=13	Perampanel	
		8 mg/j n=16	12 mg/j n=10
Répondeurs	3 (23,1)	5 (31,3)	5 (50,0)
Non répondeurs	10 (76,9)	11 (68,8)	5 (50,0)

p versus placebo non disponible

La réponse au traitement est supérieure dans les groupes 8 et 12 mg/j à celle du placebo. En raison des petits effectifs de ce sous-groupe, aucun test statistique n'a pu être effectué.

Variation de la fréquence de survenue des crises

La variation de la fréquence de survenue des crises a été évaluée sur une période de 28 jours au cours de la phase en double aveugle par rapport à la fréquence mesurée lors de la phase de pré-randomisation.

Les résultats de cette variation sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 – Etude 305 : Variation de la fréquence de survenue des crises

	Placebo n=136	Perampanel	
		8 mg/j n=129	12 mg/j n=121
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	11,79	13,02	13,69
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-9,72	-30,52	-17,57
p versus placebo		0,0008	0,0105

Une baisse de la fréquence de survenue des crises a été observée en faveur du perampanel par rapport au placebo. Les résultats sont meilleurs sur ce critère dans le groupe perampanel 8 mg/j (-30,52%) que dans le groupe perampanel 12 mg/j (-17,57%).

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 – Etude 305 : Variation de la fréquence de survenue des crises dans le sous-groupe enfants-adolescents

	Placebo n=17	Perampanel	
		8 mg/j n=17	12 mg/j n=10
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	38,18	21,70	31,25
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-22,86	-32,72	-43,87

p versus placebo non disponible

Dans ces petits effectifs, il est observé des baisses plus importantes de survenue de crises dans les groupes perampanel 8 et 12 mg/j que dans le groupe placebo mais les valeurs de p ne sont pas disponibles.

Variation de fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

La variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées a été évaluée dans la population ITT sur une période de 28 jours au cours de la phase en double aveugle par rapport à la fréquence mesurée dans la phase de pré-randomisation.

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 – Etude 305 : Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

	Placebo n=126	Perampanel	
		8 mg/j n=119	12 mg/j n=113
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	8,20	7,51	10,18
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-8,05	-32,72	-21,89
p versus placebo		0,0007	0,0045

A l'instar des résultats sur les variations des crises partielles, l'efficacité du perampanel 8 mg/j et celle du perampanel 12 mg/j a été démontrée en termes de variation de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées. Les résultats observés sont meilleurs dans le groupe perampanel 8 mg/j que dans le groupe perampanel 12 mg/j.

Pourcentage de patients libres de crise

Le pourcentage de patients de la population ITT ayant achevé la phase de maintenance et libre de crise pendant cette phase a été la suivante :

- 1,7% dans le groupe placebo,
- 2,8% dans le groupe perampanel 8 mg/j (non significatif),
- 6,5% dans le groupe perampanel 12 mg/j (non significatif).

Conclusion de l'étude 305

L'étude 305 a eu pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 posologies de perampanel (8 et 12 mg/j) à celles du placebo en traitement d'association chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie partielle réfractaire déjà traitée par un à trois antiépileptiques.

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 – Etude 305 : résultats sur les patients répondeurs, la variation de la fréquence de survenue des crises partielles, des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

	Placebo (n=136)	Perampanel	
		8 mg/j (n=129)	12 mg/j (n=121)
Patients répondeurs n (%)	20 (14,7)	43 (33,3)	41 (33,9)
p versus placebo		0,0018	0,0006
Variation de la fréquence de survenue des crises -Médiane	-9,72	-30,52	-17,57
p versus placebo		0,0008	0,0105
Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées - Médiane	-8,05	-32,72	-21,89
p versus placebo		0,0007	0,0045

La proportion de patients ayant achevé la phase de maintenance sans crise n'a pas été significativement différente entre les groupes de traitements.

Par rapport au placebo, les résultats dans le groupe perampanel 12 mg/j sont inférieurs à ceux observés dans le groupe perampanel 8 mg/j en termes de réponse au traitement, de variation de fréquence de survenue des crises partielles, et des crises partielles complexes et secondairement généralisées.

7.1.3 Etude 304⁴

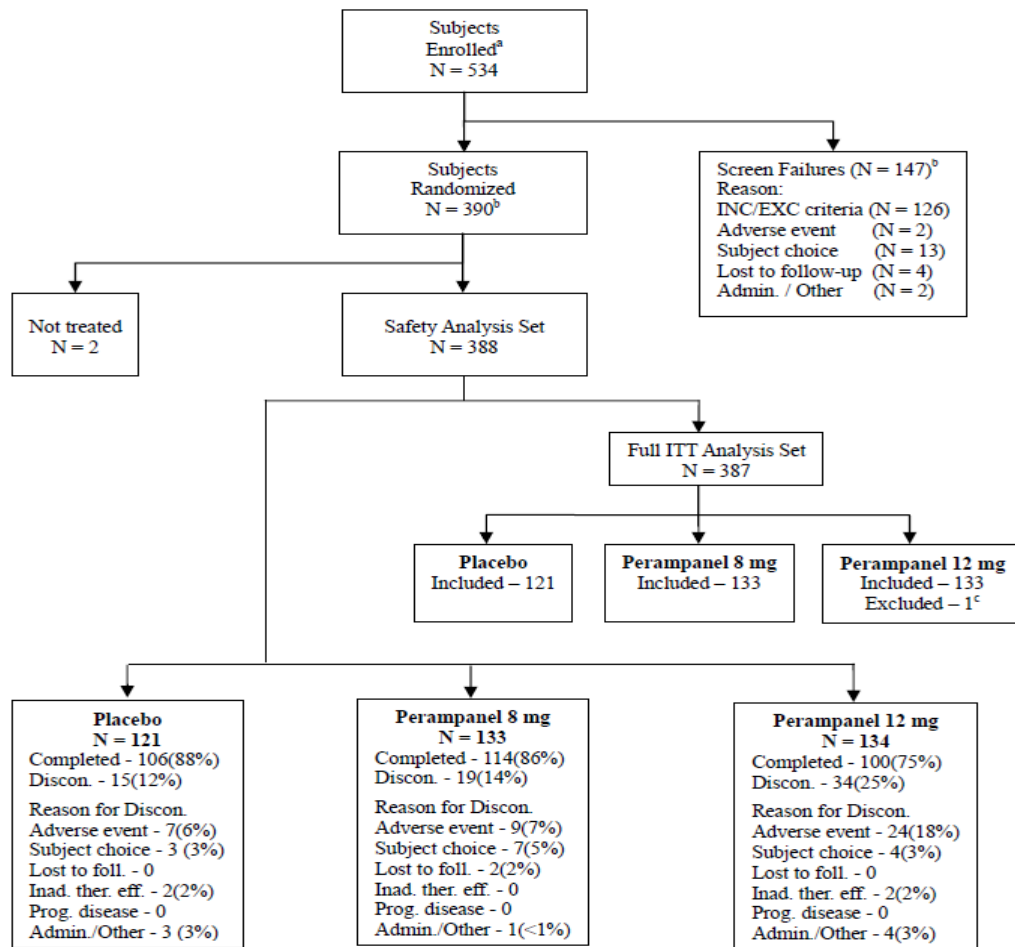
Répartition des sujets

Un total de 390 patients a été randomisé dans les 3 groupes : placebo, perampanel 8 ou 12 mg/j. Parmi les 390 patients, 387 patients ont été éligibles et 3 autres patients n'ont pas respecté les critères d'inclusion et de non inclusion, et ont été indûment randomisés.

Au final, 388 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. La répartition des patients dans les 3 groupes de l'étude est présentée dans la Figure 5.

⁴ French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589-96.

Figure 5 – Etude 304 : Répartition des patients au cours de l'étude



a. Patients ayant signé un consentement éclairé.

b. Inclut les 3 patients ne devant pas être inclus et inconvenablement randomisés dans l'un des bras de traitement.

c. Un patient a été traité un jour et n'a pas rempli le journal de suivi ce même jour.

Caractéristiques des patients

Les données démographiques et les caractéristiques de la population randomisée et ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT, n=388) ont été similaires entre les 3 groupes de traitement.

La plupart des patients étaient âgés de 18 à 64 ans (86,9%), seulement 10,1% (n=39) des patients avaient moins de 18 ans.

Le délai moyen depuis le diagnostic était d'environ 23,6 ans.

Concernant les traitements antiépileptiques associés au placebo ou au perampanel, 15,5% des patients a été traité par monothérapie au début de l'étude, 55,7% des patients a eu deux antiépileptiques et 28,9% a été traité par trois antiépileptiques. La distribution des patients était similaire pour les 3 groupes de traitement. Les antiépileptiques les plus fréquemment prescrits (plus de 10% dans au moins l'un des groupes de traitement) ont été la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'acide valproïque, l'oxcarbazépine, le topiramate, la phénytoïne, le clonazépam et le zonisamide.

Résultats

Patients répondeurs

Les résultats concernant les patients répondeurs sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 – Etude 304 : patients répondeurs

n (%)	Placebo n=121	Perampanel	
		8 mg/j n=133	12 mg/j n=134
Répondeurs	32 (26,4)	50 (37,6)	48 (36,1)
Non répondeurs	89 (73,6)	83 (62,4)	85 (63,9)
p versus placebo		NS	NS

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes perampanel et le groupe placebo.

Une analyse en sous-groupe, prévue au protocole, a été réalisée afin de préciser pour quelle raison les résultats étaient discordants avec ceux des études 306 et 305. Cette analyse a montré qu'en Amérique du Nord, le pourcentage de patients répondeurs a été plus important dans les groupes 8 mg et 12 mg (respectivement 40,5% et 40,0%) en comparaison au groupe placebo (21,9%), c'est-à-dire des résultats semblables à ceux observés en Europe. Au contraire, en Amérique centrale et du sud, la réponse au traitement a été assez similaire dans chacun des 3 groupes (respectivement 33,3%, 33,9% et 30,2% dans les groupes placebo, perampanel 8 mg/j et 12 mg/j). La raison de cet effet placebo n'est pas connue.

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Cette analyse avait été prévue *a priori* dans le protocole.

Les résultats concernant les patients répondeurs chez les patients enfants et adolescents sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 – Etude 304 : patients répondeurs dans le sous-groupe enfants-adolescents

n (%)	Placebo n=14	Perampanel	
		8 mg/j n=15	12 mg/j n=10
Répondeurs	4 (28,6)	9 (60,0)	4 (40,0)
Non répondeurs	10 (71,4)	6 (40,0)	6 (60,0)

p versus placebo non disponible

Le nombre de patients répondeurs dans le groupe enfants-adolescents a été plus élevé dans le groupe perampanel 8 mg/j que dans les groupe placebo et perampanel 12 mg/j. (p non disponibles). Ces résultats sont à prendre avec précaution.

Variation de la fréquence de survenue des crises

La variation de la fréquence de survenue des crises a été évaluée sur une période de 28 jours au cours de la phase en double aveugle par rapport à la fréquence mesurée lors de la phase de pré-randomisation.

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17 – Etude 304 : Variation de la fréquence de survenue des crises

	Placebo n=121	Perampanel	
		8 mg/j n=133	12 mg/j n=134
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	13,66	14,34	12,00
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-20,95	-26,34	-34,49
p versus placebo		0,0261	0,0158

Une baisse de la fréquence de survenue des crises a été observée en faveur des groupes perampanel 8 mg/j et 12 mg/j par rapport à celle dans le groupe placebo.

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 18.

Tableau 18 – Etude 304 : Variation de la fréquence de survenue des crises dans le sous-groupe enfants-adolescents

	Placebo n=14	Perampanel	
		8 mg/j n=15	12 mg/j n=10
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	16,27	13,66	21,47
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-15,90	-56,45	-35,56

p versus placebo non disponible

Dans le sous-groupe des enfants et adolescents, la baisse de la fréquence de survenue des crises a été plus importante dans le groupe perampanel 8 mg/j que dans les groupes placebo et perampanel 12 mg/j mais en raison des petits effectifs de ce sous-groupe, aucun test n'a été effectué. Ces résultats sont donc à prendre avec précaution.

Variation de fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

La variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées a été évaluée dans la population ITT sur une période de 28 jours au cours de la phase en double aveugle par rapport à la fréquence mesurée lors de la phase de pré-randomisation.

Les résultats de cette variation sont présentés dans le Tableau 19.

Tableau 19 – Etude 304 : Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

n (%)	Placebo n=121	Perampanel	
		8 mg/j n=133	12 mg/j n=134
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	9,45	8,20	9,68
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-17,88	-33,03	-33,06
p versus placebo		0,002	0,0081

Il a été observé une réduction significative d'environ 1/3 de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées dans les groupes perampanel 8 mg/j et 12mg/j en comparaison au groupe placebo où celle-ci a été de 18 %.

Pourcentage de patients libres de crise

Le pourcentage de patients de la population ITT ayant achevé la phase de maintenance et libre crise pendant cette phase a été la suivante :

- 0% dans le groupe placebo,
- 2,6% dans le groupe perampanel 8 mg/j (non significatif),
- 2,0% dans le groupe perampanel 12 mg/j (non significatif).

Conclusion de l'étude 304

L'étude 304 a eu pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 posologies de perampanel (8 mg/j et 12 mg/j) à celles du placebo en traitement d'association chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie partielle réfractaire déjà traitée par un à trois antiépileptiques.

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 20.

Tableau 20 – Etude 304 : résultats sur les patients répondeurs, la variation de la fréquence de survenue des crises partielles, des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

	Placebo (n=121)	Perampanel	
		8 mg/j (n=133)	12 mg/j (n=133)
Patients répondeurs n (%)	32 (26,4)	50 (37,6)	48 (36,1)
p versus placebo		0,0760	0,0914
Variation de la fréquence de survenue des crises			
-Médiane	-20,95	-26,34	-34,49
p versus placebo		0,0261	0,0158
Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées			
-Médiane	-17,88	-33,03	-33,06
p versus placebo		0,0020	0,0081

La proportion de patients ayant achevé la phase de maintenance et libre de crise n'a pas été significativement différente entre les groupes de traitements.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes perampanel et le groupe placebo sur le critère de réponse au traitement (résultats similaires observés en Amérique centrale et du sud, cf. supra). La baisse de survenue des crises partielles a été plus importante dans les groupes perampanel que dans celle du groupe placebo.

Concernant les crises partielles complexes avec généralisation secondaire, les résultats sont similaires dans les 2 groupes perampanel.

7.1.4 Analyse groupée des études de phase III

Une analyse groupée des résultats des 3 études avait été prévue au protocole. Un total de 1 480 patients a été randomisé parmi lesquels 143 enfants et adolescents. Au total 1 478 patients ont été inclus dans la population ITT.

Les caractéristiques démographiques ont été similaires entre les 5 groupes.

Le délai moyen depuis le diagnostic a été supérieur à 20 années quel que soit le groupe.

Le résumé du nombre des antiépileptiques associés au perampanel au moment de la randomisation ainsi que celui des antiépileptiques les plus fréquemment utilisés est présenté dans le Tableau 21.

Tableau 21 – Analyse groupée : résumé du nombre d'antiépileptiques reçus et des antiépileptiques les plus fréquemment utilisés

	Placebo n=442	Perampanel			
		2 mg/j n=180	4 mg/j n=172	8 mg/j n=431	12 mg/j n=255
Nombre d'antiépileptiques au moment de la randomisation, n (%)					
1	60 (13,6)	30 (16,7)	19 (11,0)	69 (16,0)	28 (11,0)
2	218 (49,3)	80 (44,4)	88 (51,2)	220 (51,0)	145 (56,9)
3	164 (37,1)	70 (38,9)	65 (37,8)	141 (32,7)	82 (32,2)
Patients ayant reçu l'un des 4 antiépileptiques les plus fréquemment utilisés, n (%)					
Carbamazépine	143 (32,4)	58 (32,2)	56 (32,6)	138 (32,0)	96 (37,6)
Acide valproïque	140 (31,7)	80 (44,4)	75 (43,6)	120 (27,8)	63 (24,7)
Lamotrigine	125 (28,3)	56 (31,1)	68 (39,5)	146 (33,9)	63 (24,7)
Lévétiracétam	125 (28,3)	48 (26,7)	45 (26,2)	130 (30,2)	87 (34,1)

Lors de la randomisation, la majorité des patients ont reçu 2 antiépileptiques ou plus (1 : n=206 (13,9%) ; 2 : n=751 (50,7%) ; 3 : n=522 (35,3%)).

Les antiépileptiques associés les plus fréquemment utilisés ont été la carbamazépine (n=491 ; 33,2%), l'acide valproïque (n=478 ; 32,3%), la lamotrigine (n=458 ; 30,9%) et le lévétiracétam (n=435 ; 29,4%).

Au total, 143 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant été randomisés dans les trois études 306, 305 et 304 ont été inclus dans cette analyse. Les caractéristiques démographiques et pathologiques ont été homogènes dans les 5 groupes de traitement. L'âge moyen a été de 14,8 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic a été de 6 à 10 ans selon le groupe de traitement. Au début de l'étude 18,2% d'entre eux étaient traités en monothérapie, 46,2% prenaient deux antiépileptiques et 35,7% étaient traités par trois antiépileptiques.

Résultats

Patients répondeurs

Les résultats en termes de patients répondeurs sont présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22 – Analyse groupée : patients répondeurs

n (%)	Placebo n=441	Perampanel			
		2 mg/j n=180	4 mg/j n=172	8 mg/j n=431	12 mg/j n=254
Répondeurs	85 (19,3)	37 (20,6)	49 (28,5)	152 (35,3)	89 (35,0)
Non répondeurs	356 (80,7)	143 (79,4)	123 (71,5)	279 (64,7)	165 (65,0)
p versus placebo		NS	p<0,05	p<0,001	p<0,001

Le pourcentage de patients répondeurs n'a pas été significativement différent entre le groupe perampanel 2 mg/j et le groupe placebo.

Les pourcentages de patients répondeurs des groupes perampanel 4 mg/j, 8 mg/j et 12 mg/j ont été significativement supérieurs à celui du groupe placebo. Les pourcentages de patients répondeurs sont du même ordre dans les groupes perampanel 8 mg/j et 12 mg/j.

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Les résultats du pourcentage de patients répondeurs chez les patients enfants et adolescents sont présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23 – Analyse groupée : patients répondeurs dans le sous-groupe enfants-adolescents

n (%)	Placebo n=45	Perampanel			
		2 mg/j n=21	4 mg/j n=13	8 mg/j n=44	12 mg/j n=20
Répondeurs	10 (22,2)	1 (4,8)	3 (23,1)	18 (40,9)	9 (45,0)
Non répondeurs	35 (77,8)	20 (95,2)	10 (76,9)	26 (59,1)	11 (55,0)

p versus placebo non disponible

Dans l'analyse groupée des résultats des 3 études, en raison des petits effectifs, aucun test n'a pu être effectué. Ces résultats sont donc à prendre avec précaution.

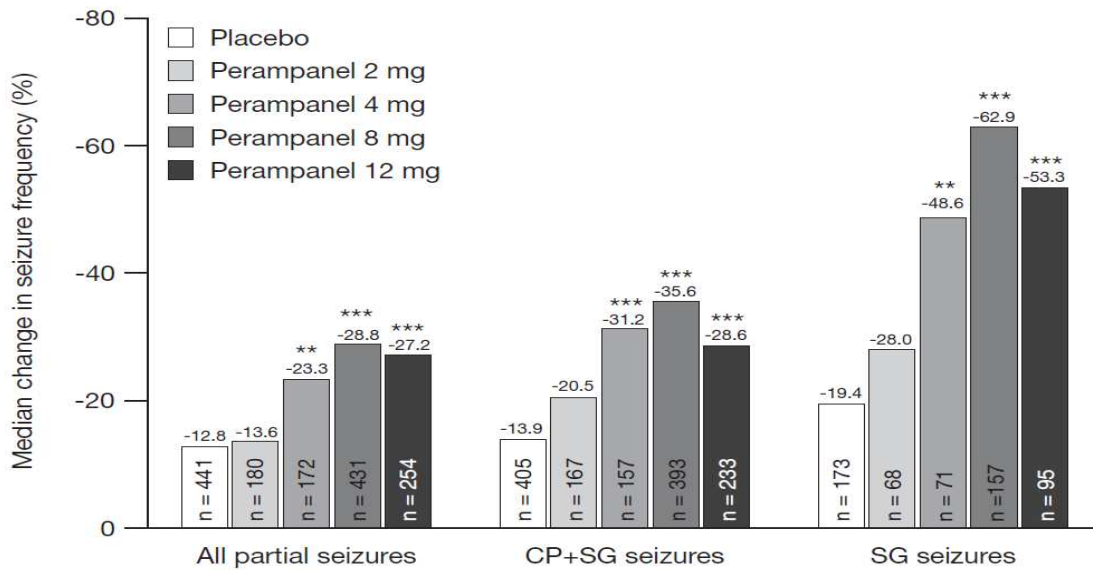
Les pourcentages de répondeurs sont du même ordre dans les groupes perampanel 4 mg/j et placebo. Ils sont également du même ordre dans les groupes perampanel 8 mg/j et 12 mg/j.

En raison des petits effectifs, ces résultats sont à prendre avec précaution.

Variation de la fréquence de survenue selon le type de crises

L'analyse groupée a permis d'évaluer les variations de survenue selon le type de crises : toutes crises partielles, crises partielles complexes et crises secondairement généralisées, crises secondairement généralisées. Les résultats de cette variation sont présentés dans la Figure 6.

Figure 6 – Analyse groupée : variation médiane de la fréquence de survenue des crises selon le type de crises (crises partielles de tous types, crises partielles complexes avec ou sans généralisation secondaire, crises secondairement généralisées)



*p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001 vs placebo

La baisse de la fréquence de survenue des crises quel que soit le type de crises a été la plus importante dans le groupe perampanel 8 mg/j.

Quel que soit le type de crises, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe perampanel 2 mg/j et le groupe placebo.

Analyse dans le sous-groupe des enfants et adolescents (12-17 ans) :

Les résultats de cette variation sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 – Analyse groupée des enfants-adolescents : variation de la fréquence de survenue des crises partielles

	Placebo n=45	Perampanel			
		2 mg/j n=21	4 mg/j n=13	8 mg/j n=44	12 mg/j n=20
Fréquence des crises lors de la phase de pré-randomisation - Médiane	18,23	18,44	12,67	17,70	23,54
Variation versus phase de pré-randomisation (%) - Médiane	-17,97	12,77	-23,91	-34,84	-35,56

p versus placebo non disponible

Une augmentation de la fréquence de survenue des crises a été observée chez les patients recevant le perampanel 2 mg/j. La baisse de cette fréquence a été la plus importante dans les groupes perampanel 8 et 12 mg/j. En raison des petits effectifs, aucun test n'a été effectué.

Pourcentage de patients libres de crises

Dans la population ITT, le pourcentage de patients dans chaque groupe de traitement ayant été libre de crises au cours de la phase de maintenance a été le plus élevé dans le groupe perampanel 4 mg/j :

- 1,0% dans le groupe placebo,
- 1,8% dans le groupe perampanel 2 mg/j,
- 4,3% dans le groupe perampanel 4 mg/j ($p < 0,05$)
- 3,3% dans le groupe perampanel 8 mg/j ($p < 0,05$),
- 3,7% dans le groupe perampanel 12 mg/j ($p < 0,05$).

Conclusion de l'analyse groupée

L'analyse groupée est issue de l'évaluation de l'ensemble des patients randomisés dans les trois études de phase III (306, 305 et 304).

Parmi 1 480 patients inclus, 1 478 ont reçu au moins une dose de traitement dont 143 étaient âgés de moins de 18 ans.

Au début de l'étude, 13,9% des patients étaient traités par monothérapie, 50,7% des patients recevaient deux antiépileptiques et 35,3% étaient traités par trois antiépileptiques.

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 25.

Tableau 25 – Analyse groupée : résultats sur les patients répondeurs, la variation de la fréquence de survenue des crises partielles, des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées

Analyse groupée	Placebo		Perampanel		
	(n=441)	2 mg/j (n=180)	4 mg/j (n=172)	8 mg/j (n=431)	12 mg/j (n=254)
Patients répondeurs n (%)	19,3	20,6	28,5	35,3	35,0
p versus placebo		NS	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Variation médiane de la fréquence versus phase de pré-randomisation (%)	-12,8	-13,6	-23,3	-28,8	-27,2
p versus placebo		NS	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Analyse groupée	Placebo		Perampanel		
	(n=405)	2 mg/j (n=167)	4 mg/j (n=157)	8 mg/j (n=393)	12 mg/j (n=233)
Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées - Médiane (%)	-13,9	-20,5	-31,2	-35,6	-28,6
p versus placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Ces données ont confirmé les résultats de chacune des études de phase III : l'efficacité du perampanel 2 mg/j n'est pas démontrée sur les critères présentés ci-dessus, son efficacité est démontrée au posologies de 4 mg/j, 8 mg/j et 12 mg/j, le pourcentage de patients répondeurs et la baisse de la fréquence de crises (quel que soit leur type) ont été faiblement en faveur du groupe perampanel 8 mg/j par rapport au groupe perampanel 12 mg/j.

Chez l'enfant et l'adolescent, les données ont mis en évidence de meilleurs résultats pour les groupes perampanel 8 mg/j et 12 mg/j, cependant compte tenu des effectifs, l'analyse statistique n'a pu être effectuée. Ces résultats sont donc à prendre avec prudence.

Par ailleurs, une étude d'extension en ouvert pour les patients ayant achevé l'une des trois études de phase III en double aveugle versus placebo (études 304, 305 et 306) est en cours. Cette étude a une durée prévue de 5 ans et elle a débuté le 17 octobre 2008. Son objectif est d'évaluer la tolérance au long cours du traitement par perampanel à la posologie journalière maximale (12 mg/j). Les résultats définitifs de cette étude en cours ne sont pas encore disponibles.

7.1.5 Méta-analyse en réseau⁵

Méthodologie

Cette méta-analyse en réseau a été réalisée de manière à évaluer l'effet relatif du perampanel par rapport à 3 antiépileptiques (choix sur la base d'avis d'experts): lacosamide (Vimpat), rétigabine (Trobalt) et eslicarbazépine (Zebinix) en termes d'efficacité et de tolérance.

Les critères de comparaison ont été les suivants :

- réponse au traitement,
- absence de crises,
- sortie d'étude en raison d'effet indésirable.

Ces critères ont été considérés comme des variables dichotomiques. L'analyse a été réalisée sur la base d'odds ratio.

L'analyse des données issues des phases de maintenance a été utilisée pour évaluer le pourcentage de patients répondeurs et le statut libre de crises. Si l'essai n'avait pas de phase de maintenance dans son schéma d'étude, les résultats issus de la phase en double aveugle étaient pris en compte.

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués :

Type d'étude : études de phase III randomisées et contrôlées en simple aveugle, double aveugle ou en ouvert, utilisant une méthodologie en parallèle ou en cross-over.

Patients :

- Patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire avec ou sans généralisation secondaire ;
- Patients âgés de 12 ans et plus.

Traitements :

Les patients d'au moins un des groupes de traitement de ces essais devaient recevoir soit l'un des médicaments suivants en association : rétigabine, lacosamide, eslicarbazépine, soit aucun traitement en association ou un placebo.

Les trois études 306, 305 et 304 évaluant l'efficacité et la tolérance du perampanel ont été incluses.

Parmi les critères de non-inclusion :

- Les études de phase I et II ;
- Les études non comparatives ou non randomisées ;
- Les études rétrospectives incluant des analyses groupées post hoc d'essais cliniques ;
- Les études avec une période de suivi de courte durée (<4 semaines) ;
- Les études comprenant moins de 10 patients par groupe de traitement ;
- Les études incluant des patients traités en monothérapie ;
- Les études ayant pour comparateur la chirurgie ;
- Les populations de patients âgées de moins de 12 ans.

⁵ Khan N. et al, The efficacy and tolerability of perampanel and other recently approved anti-epileptic drugs for the treatment of refractory partial onset seizure : a systematic review and Bayesian network meta-analysis, Curr Med Res Opin 2013; 29:1-13

Analyse

Un réseau des études randomisées et contrôlées pour chacun des traitements retenus a été créé en utilisant les groupes placebo de chacun des essais comme comparateur commun, ce qui a permis de réaliser une comparaison indirecte du perampanel, du lacosamide, de l'eslicarbazépine et de la rétigabine.

Au total, 3 études pour chacun des 3 comparateurs ont été retenues.

Résultats :

La comparaison des traitements entre eux n'a montré aucune différence significative en termes de patients répondeurs ni de patients libres de crises. Les résultats ont été similaires pour les sorties d'étude en raison d'événements indésirables.

Commentaires :

Le choix des comparateurs limité à seulement trois comparateurs qualifiés « d'intérêt » (lacosamide, retigabine, et eslicarbazépine) ne repose sur aucun argumentaire scientifique spécifique, certains des traitements exclus pouvant être aussi prescrits en association.

La méthodologie envisagée (de type méta-analytique) est de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance des comparaisons indirectes soit suffisante pour montrer une supériorité d'un traitement par rapport à un autre. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire du nombre de sujets inclus dans chaque essai, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons versus placebo. Cette limitation s'applique à la fois à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance relative. Pour cette dernière évaluation, cette limite devient encore plus problématique, les études n'ayant pas été construites avec une puissance suffisante pour l'évaluation des critères de tolérance.

Ainsi, la conclusion d'une efficacité/tolérance « comparable » dans le contexte ci-dessus conduit à une sur-interprétation des résultats statistiques car cette conclusion est déduite de l'absence de différence statistiquement significative.

7.1.6 Conclusion sur l'efficacité

L'efficacité du perampanel repose sur trois études de phase III (306,305 et 304).

Les résultats de ces études sont présentés dans le Tableau 26.

L'étude 306 incluant 706 patients a comparé l'efficacité du perampanel 2, 4 et 8 mg/j à celle du placebo. La supériorité de perampanel 4 et 8 mg/j par rapport au placebo a été mise en évidence en termes de patients répondeurs (28,5 et 34,9% versus 17,9%) et de variation de fréquence de survenue des crises (-23,33 et -30,8% versus -10,69%).

L'étude 305 incluant 386 patients et l'étude 304 incluant 388 patients ont montré la supériorité de perampanel 8 et 12 mg/j par rapport au placebo sur ces critères (patients répondeurs [33,3 à 37,6% versus 14,7 à 28,4%] et variation de fréquence de survenue des crises [17,57 à 34,49% versus 9,72 à 20,95%]).

L'analyse groupée des données des trois études a mis en évidence une efficacité du même ordre du perampanel 8 et 12 mg/j par rapport au placebo, dans la population générale et dans celle des enfants et adolescents.

Tableau 26 – Résumé des résultats d'efficacité des études 306, 305 et 304 et rappel de l'analyse groupée

	Etude 306				Etude 305			Etude 304		
	Placebo (n=184)	2 mg/j (n=180)	4 mg/j (n=172)	8 mg/j (n=169)	Placebo (n=136)	8 mg/j (n=129)	12 mg/j (n=121)	Placebo (n=121)	8 mg/j (n=133)	12 mg/j (n=133)
Patients Répondeurs n (%)	33 (17,9)	37 (20,6)	49 (28,5)	59 (34,9)	20 (14,7)	43 (33,3)	41 (33,9)	32 (26,4)	50 (37,6)	48 (36,1)
p versus placebo		NS	0,0132	0,0003		0,0018	0,0006		0,0760	0,0914
Variation médiane de la fréquence versus phase de pré-randomisation (%)	-10,69	-13,63	-23,33	-30,80	-9,72	-30,52	-17,57	-20,95	-26,34	-34,49
p versus placebo		NS	0,0026	<0,0001		0,0008	0,0105		0,0261	0,0158
Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées - Médiane (%)	-17,63	-20,50	-31,18	-38,69	-8,05	-32,72	-21,89	-17,88	-33,03	-33,06
p versus placebo		NS	0,0070	0,0005		0,0007	0,0045		0,0020	0,0081

Analyse groupée	Placebo (n=441)	Perampanel			
		2 mg/j (n=180)	4 mg/j (n=172)	8 mg/j (n=431)	12 mg/j (n=254)
Patients répondeurs n (%)	19,3	20,6	28,5	35,3	35,0
p versus placebo		NS	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Variation médiane de la fréquence versus phase de pré-randomisation (%)	-12,8	-13,6	-23,3	-28,8	-27,2
p versus placebo		NS	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Analyse groupée	Placebo (n=405)	Perampanel			
		2 mg/j (n=167)	4 mg/j (n=157)	8 mg/j (n=393)	12 mg/j (n=233)
Variation de la fréquence de survenue des crises partielles complexes et des crises secondairement généralisées - Médiane (%)	-13,9	-20,5	-31,2	-35,6	-28,6
p versus placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

07.2 Tolérance

Profil général de tolérance

Le profil de tolérance a été établi à partir de l'analyse groupée. La population de patients randomisés ayant reçu au moins une dose de perampanel et ayant au moins une évaluation après la prise du traitement a comporté 1 478 patients : 441 dans le groupe placebo, 180 dans le groupe perampanel 2 mg/j, 172 dans le groupe perampanel 4 mg/j, 431 dans le groupe perampanel 8 mg/j et 254 dans le groupe perampanel 12 mg/j.

Au total, un événement indésirable a été observé chez 294 patients (66,5%) du groupe placebo et 799 patients (77,0%) des groupes perampanel.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des sensations vertigineuses, de la somnolence et des céphalées. Les événements indésirables rapportés chez au moins 5% des patients de l'un des groupes de traitement sont présentés dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Evénements indésirables rapportés chez plus de 5% des patients

	Placebo (n=441) n (%)	Perampanel			
		2 mg/j (n=180) n (%)	4 mg/j (n=172) n (%)	8 mg/j (n=431) n (%)	12 mg/j (n=254) n (%)
Evénements indésirables	294 (66,5)	111 (61,7)	111 (64,5)	350 (81,2)	227 (89,0)
Sensations vertigineuses	40 (9,0)	18 (10,0)	28 (16,3)	137 (31,8)	109 (42,7)
Somnolence	32 (7,2)	22 (12,2)	16 (9,3)	67 (15,5)	45 (17,6)
Céphalées	50 (11,3)	16 (8,9)	19 (11,0)	49 (11,4)	4 (13,3)
Fatigue	21 (4,8)	8 (4,4)	13 (7,6)	36 (8,4)	31 (12,2)
Irritabilité	13 (2,9)	7 (3,9)	7 (4,1)	29 (6,7)	30 (11,8)
Nausées	20 (4,5)	4 (2,2)	5 (2,9)	25 (5,8)	20 (7,8)
Chutes	15 (3,4)	2 (1,1)	(1,7)	22 (5,1)	26 (10,2)
Rhinopharyngite	18 (4,1)	7 (3,9)	9 (5,2)	23 (5,3)	11 (4,3)
Infection respiratoire haute	12 (2,7)	11 (6,1)	6 (3,5)	14 (3,2)	10 (3,9)
Ataxie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	14 (3,2)	21 (8,2)
Trouble de l'équilibre	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (5,1)	8 (3,1)

La majorité des événements a été d'intensité légère à modérée : 24 patients (5,4%) du groupe placebo et 92 patients (8,9%) traités par perampanel ont eu un événement de grade ≥ 3 .

Aucun décès n'a été rapporté au cours des études.

Un événement indésirable grave a été observé chez 22 patients (5,0%) du groupe placebo et 57 patients (5,5%) traités par perampanel (2 mg/j : n=6 (3,3%) ; 4 mg/j : n=6 (3,5%) ; 8 mg/j : n=24 (5,6%) ; 8 mg/j : n=21 (8,2%)).

Un événement grave de chute a été rapporté pour un patient traité par perampanel 12 mg/j. Des événements graves psychiatriques (irritabilité, agressivité, anxiété, agitation) ont été rapportés chez 4 patients (0,9%) traités par placebo et chez 12 patients (1,2%) traités par perampanel. Un cas grave d'idées suicidaires a été observé chez un patient traité par perampanel 8 mg/j.

Un arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été observé chez 99 patients (9,5%) traités par perampanel (2 mg: 6,7 % [n=12] ; 4 mg: 2,9% [n=5] ; 8 mg: 7,7 % [n=33] ; 12 mg: 19,2 % [n=49]) contre 4,8 % pour le placebo [n=21 patients]). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$ dans l'ensemble des groupes perampanel et incidence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo) ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été des sensations vertigineuses et une somnolence.

Sous -groupe des enfants et adolescents :

Dans l'analyse groupée effectuée dans le groupe enfants-adolescents, 70 des 98 patients (71,4%) du groupe perampanel et 31 des 45 patients (68,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable.

Tableau 28 : Evènements indésirables rapportés chez les enfants et adolescents

n (%)	Placebo (n=45) n (%)	Perampanel				Total (n=98) n (%)
		2 mg/j (n=21) n (%)	4 mg/j (n=13) n (%)	8 mg/j (n=44) n (%)	12 mg/j (n=20) n (%)	
Evènements indésirables	31 (68,9)	15 (71,4)	8 (61,5)	33 (75,0)	14 (70,0)	70 (71,4)
Evènements indésirables graves	3 (6,7)	1 (4,8)	0	0	2 (10,0)	3 (3,1)
Evènement indésirable nécessitant un arrêt du traitement	3 (6,7)	0	0	1 (2,3)	1 (5,0)	2 (2,0)

Les principaux événements indésirables rapportés chez les patients enfants et adolescents traités par perampanel, quelle que soit la dose, ont été des sensations vertigineuses (20,4%), de la somnolence (15,3%), des céphalées (13,3%) et des rhinopharyngites (10,2%). La majorité de ces événements indésirables a été d'intensité légère à modérée.

La fréquence des événements indésirables a été similaire dans le groupe enfants-adolescents et la population adulte. Cependant l'agressivité a été plus fréquemment rapportée dans le groupe enfants-adolescents que dans la population adulte : 8,2% chez les enfants et adolescents pour l'ensemble des groupes traités par perampanel et 1,2% chez les adultes.

Plan de gestion de risques

Le plan de gestion de risques (PGR) a identifié les risques importants suivants :

- les sensations vertigineuses ;
- la somnolence ;
- l'agressivité ;
- les troubles de l'équilibre, l'ataxie et les chutes (en particulier chez les personnes âgées)
- l'interaction avec les contraceptifs oraux à base de levonorgestrel et les expositions inattendues à des grossesses ;
- la prise de poids ;
- les troubles de la vision.

Le PGR a prévu une étude observationnelle post-autorisation (étude E2007-G000-402) ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du perampanel au long cours en tant que traitement d'association chez les patients atteints d'épilepsie partielle.

Données de la FDA

La FDA a octroyé à FYCOMPA une autorisation de mise sur le marché américain avec la réserve d'une « black box » concernant un risque d'effets psychiatriques: irritabilité, agressivité, colère, anxiété, paranoïa, euphorie, agitation et variations de l'état mental. Selon la FDA, certains de ces événements peuvent être graves et potentiellement engager le pronostic vital.

Conclusion sur la tolérance

Environ $\frac{3}{4}$ des patients traités par perampanel ont rapporté un effet indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des sensations vertigineuses, de la somnolence et des céphalées.

Le perampanel expose principalement à un risque d'effets neurologiques (vertiges, risque de chutes) et psychiatriques (irritabilité, agressivité) dont certains peuvent être graves.

Chez les enfants et adolescents, la fréquence et la nature des événements indésirables ont été globalement similaires à celles chez les adultes. Cependant l'agressivité a été rapportée plus fréquemment dans le groupe enfants-adolescents que dans la population adulte.

07.3 Résumé & discussion

Le perampanel à différentes posologies (2, 4, 8 et 12 mg/j) a été évalué dans trois études randomisées en double aveugle versus placebo chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie partielle réfractaire déjà traitée par un à trois antiépileptiques.

Le perampanel ou le placebo a été associé aux traitements initiaux des patients (1 à 3 antiépileptiques avant l'inclusion).

Le perampanel à la posologie de 2 mg/j n'a pas été différent du placebo.

Le perampanel aux posologies de 4 mg/j, 8 mg/j et 12 mg/j a été supérieur au placebo en termes

- de pourcentage de répondeurs : 28,5% à 37,6% avec les différentes posologies de perampanel versus 14,7% à 26,4% avec placebo
- de réduction de fréquence des crises : 17,57% à 34,49% avec les différentes posologies de perampanel versus 9,72 à 20,95% avec placebo

L'analyse groupée des trois études a mis en évidence une efficacité comparable des posologies 8 mg/j et 12 mg/j de perampanel en termes de

- pourcentage de répondeurs : 35,3% avec 8 mg/j versus 35% avec 12 mg/j
- de réduction de fréquence des crises : 28,8% avec 8 mg/j versus 27,2% avec 12 mg/j.

L'efficacité semble du même ordre dans la population générale et dans celle des enfants et adolescents.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des sensations vertigineuses, de la somnolence et des céphalées.

La fréquence des effets indésirables est similaire chez les adultes et chez les enfants-adolescents en dehors de l'agressivité plus fréquente chez les enfants-adolescents que chez les adultes.

Aucune étude comparative versus un autre antiépileptique n'est disponible.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁶

Le choix du traitement antiépileptique dépend des caractéristiques du syndrome épileptique et des particularités du patient. Le traitement est débuté par une monothérapie. Actuellement en pratique clinique, le choix des traitements de monothérapie dépendra du syndrome épileptique et de la typologie du patient : poids, sexe, prise de contraception, sommeil, dépression, état cognitif, risque vis-à-vis de l'observance, désir de grossesse chez une femme en âge de procréer.

Dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, la carbamazépine et le valproate de sodium constituent les traitements de référence.

En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement. Au moins deux monothérapies différentes doivent être tentées.

L'ajout d'un second antiépileptique est recommandé en cas de réponse insuffisante aux deux monothérapies précédentes. Les données sont insuffisantes pour permettre de privilégier une association médicamenteuse particulière.

Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

Dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épilepsie partielle, FYCOMPA constitue un moyen thérapeutique supplémentaire du traitement des crises d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients âgés de 12 ans et plus en cas d'échec aux monothérapies.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives.

► FYCOMPA est un médicament de deuxième intention (soit après échec d'au moins 2 monothérapies) qui doit être utilisé en association à un autre antiépileptique.

► Intérêt de santé publique :

L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie. Elle représente dans son ensemble, un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population de patients souffrant d'épilepsie partielle après échec d'une monothérapie est aussi modéré.

⁶ HAS, Conférence de consensus « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes 2004 ».

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et responsable d'un handicap important.

Au vu des données disponibles (essais versus placebo, amélioration du taux de répondeurs) il n'est pas possible de savoir si FYCOMPA permettra d'obtenir un impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie de la population traitée par rapport aux thérapeutiques existantes.

Aussi, il n'est pas possible de savoir si FYCOMPA, dans cette indication, répondra au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte-tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

FYCOMPA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus.

09.3 Population cible⁷

La population cible de FYCOMPA est représentée par les patients âgés de 12 ans et plus ayant une épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire nécessitant un traitement en association.

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 8/1000, soit 383 000 à 441 000 patients. Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies, soit environ 230 000 à 265 000 patients.

Une monothérapie est efficace dans 70 à 80% des cas, le nombre de patients relevant d'un traitement par FYCOMPA est donc estimé de **46 000 à 80 000**.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁷ Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Revue de neurologie. 2004;160:5S22-5S30