

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****17 décembre 2014****ZONEGRAN 25 mg, gélule**

Boîte à 14 gélules (CIP : 34009 365 942 6 5)

ZONEGRAN 50 mg, gélule

Boîte à 14 gélules (CIP : 34009 369 203 3 0)

ZONEGRAN 100 mg, gélule

Boîte à 56 gélules (CIP : 34009 365 945 5 5)

Laboratoires EISAI S.A.S.

DCI	Zonisamide
Code ATC (2013)	N03AX15 (Autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans »

SMR	Important dans l'extension d'indication en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.
ASMR	ZONEGRAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans et aux posologies de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le choix du traitement antiépileptique (AE) dépend notamment des caractéristiques du syndrome épileptique, de l'histoire médicale du patient et de sa vulnérabilité aux profils d'effets indésirables des différents antiépileptiques et au potentiel d'interactions médicamenteuses.</p> <p>Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, un autre AE en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions. Dans ce cas, les posologies du premier et du deuxième AE doivent être adaptées de façon à obtenir un relais progressif.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies à la dose maximale tolérée. Dans ce cas, ZONEGRAN constitue un moyen thérapeutique supplémentaire du traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.</p> <p>Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	10 mars 2005 (procédure nationale) Extensions d'indication : 27 juin 2012 (procédure centralisée) 18 octobre 2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2013 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX15 Zonisamide

02 CONTEXTE

Le laboratoire EISAI S.A.S sollicite l'inscription de ZONEGRAN sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour une extension d'indication en pédiatrie : « En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans ».

Le 16 novembre 2005 la Commission de la transparence a attribué un SMR important et une ASMR V aux spécialités ZONEGRAN dans l'indication « En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ».

Le 23 juillet 2014 la Commission de la transparence a attribué aux spécialités ZONEGRAN un SMR important et une ASMR V dans l'indication : « En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée ».

Le zonisamide est un antiépileptique dont la structure chimique n'est pas apparentée à d'autres antiépileptiques et le mécanisme d'action n'a pas été totalement élucidé. Néanmoins, Il semble que le zonisamide agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage dépendants, avec un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ZONEGRAN est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.
- En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, **adolescents et enfants à partir de 6 ans** ».

04 POSOLOGIE

« Population pédiatrique (à partir de 6 ans)

Titration et traitement d'entretien

ZONEGRAN doit être ajouté au traitement en cours chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus.

La posologie doit être adaptée à la réponse clinique. Le tableau 1 présente le schéma de titration et les doses d'entretien recommandés. Certains patients, en particulier ceux qui ne reçoivent pas de médicaments inducteurs du CYP3A4, peuvent répondre à des doses inférieures.

Les médecins doivent attirer l'attention des patients pédiatriques et des parents/soignants sur l'encadré de mise en garde pour les patients (dans la notice) relatif à la prévention des coups de chaleur (voir rubrique Population pédiatrique, cf. RCP).

Tableau 1. Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma d'augmentation de la posologie et traitement d'entretien recommandés

Schéma thérapeutique	Phase de titration		Dose d'entretien habituelle	
	Semaine 1	Semaine 2 à 8	Patients pesant de 20 à 55 kg	Patients pesant > 55 kg
Traitement en association -Patients recevant des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 du RCP)	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle d'une semaine	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
-Patients ne recevant pas d'inducteurs du CYP3A4	Semaines 1+2	À partir de la semaine 3	6 à 8 mg/kg/jour (une fois par jour)	300 à 500 mg/jour (une fois par jour)
	1 mg/kg/jour (une fois par jour)	Augmentation par paliers de 1 mg/kg à intervalle de deux semaines		

Remarque :

Pour garantir le maintien d'une dose thérapeutique, le poids de l'enfant doit être surveillé et la posologie ajustée en cas de modification du poids jusqu'à 55 kg. Le schéma posologique est de 6 à 8 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 500 mg/jour.

La sécurité et l'efficacité de ZONEGRAN chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 20 kg n'ont pas encore été établies.

Les données d'études cliniques chez des patients dont le poids est inférieur à 20 kg sont limitées. La prudence s'impose donc pour le traitement d'enfants âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 20 kg.

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par ZONEGRAN, l'interruption doit être progressive (voir rubrique 4.4 du RCP). Lors des études cliniques chez des patients pédiatriques, la posologie a été réduite d'environ 2 mg/kg tous les sept jours (conformément au schéma présenté dans le tableau 2). »

Tableau 2. Population pédiatrique (à partir de 6 ans) – Schéma de réduction posologique recommandé

Poids	Diminution à intervalle d'une semaine par paliers de :
20 – 28 kg	25 à 50 mg/jour*
29 – 41 kg	50 à 75 mg/jour*
42 – 55 kg	100 mg/jour*
> 55 kg	100 mg/jour*

*Remarque : Toutes les doses sont administrées une fois par jour

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe affectant environ 50 millions de personnes au niveau mondial. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes peuvent menacer la vie. La maladie peut par ailleurs entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

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

Le besoin de nouveaux antiépileptiques (AE) est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 20 à 30 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes. C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmacorésistante constitue un sur-risque de décès.

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

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

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

¹ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. January 2012

² AHRQ. Effectiveness and Safety of Antiepileptic Medications in Patients With Epilepsy. Decembre 2011.

³ Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52(4):657 :78.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les spécialités disposant d'une AMM chez l'enfant pour le traitement adjuvant des épilepsies partielles sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Spécialités disposant d'une AMM chez l'enfant pour le traitement adjuvant des épilepsies partielles.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Libellé de l'indication	SMR	Date de l'avis	Prise en charge Oui/non
DEPAKINE DEPAKINE CHRONO (Valproate de sodium) <i>Sanofi</i>	Dépakine et Dépakine Chrono : <i>Adulte et enfant :</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ; Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Dépakine : <i>Enfant</i> 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.	Important	12/10/2011	OUI
MICROPAKINE LP (Valproate de sodium/Acide valproïque) <i>Sanofi</i>	<i>Adulte et enfant</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique: <ul style="list-style-type: none"> Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut; Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. <i>Enfant</i> 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.	Important	12/10/2011	OUI
TEGRETOL (Carbamazepine) <i>Novartis Pharma SAS</i>	En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire; Traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques. 	Important	09/01/2013	OUI
TRILEPTAL (Oxcarbazepine) <i>Novartis Pharma SAS</i>	Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant <u>à partir de 6 ans.</u>	Important	07/09/2011	OUI

URBANYL (Clobazam) <i>Sanofi</i>	<p>En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez <u>l'enfant de plus de 6 ans</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut; • -Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	Important	14/02/2007	OUI
RIVOTRIL (Clonazépan) <i>Roche</i>	<p><i>Comprimé (adulte et enfant) et solution buvable (enfant) :</i> Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. • Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. <p><i>Solution injectable (adulte et enfant) :</i> Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique.</p>	Important (enfant)	19/10/2011	OUI
LAMICTAL (Lamotrigine) <i>GSK</i>	<p>Adulte et adolescent de <u>13 ans et plus</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques ; • Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. <p>Enfant et adolescent de <u>2 à 12 ans</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut ; • Traitement en monothérapie des absences typiques. 	Important	05/04/2012	OUI
NEURONTIN (Gabapentine) <i>Bb Farma Srl</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans; • En monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. 	Important	01/12/2011	OUI
EPITOMAX (Topiramate) <i>Janssen Cilag</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. • En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant <u>à partir de 2 ans</u>, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. 	Important	19/03/2014	OUI

SABRIL (Vigabatrine) <i>Sanofi</i>	<p>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.</p>	Important	21/09/2011	OUI
KEPPRA (Lévétiracetam) <i>UCB Pharma SA</i>	<p>Keppra est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p> <p>Keppra est indiqué en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson <u>à partir de 1 mois</u> présentant une épilepsie • Dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile • Dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. 	Important	17/04/2013	OUI
DI-HYDAN (Phénytoïne) <i>Alkopharma Sarl</i> DIPHANTOINE <i>Primus Lab Ltda</i>	<p>Soit en monothérapie, Soit en association à un autre traitement antiépileptique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques. • Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	Important	20/11/2013	OUI
APAROXAL (Phenobarbital) <i>Pierre FABRE</i> GARDENAL <i>Sanofi Aventis</i> KANEURON <i>Serb</i>	<p>Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques; • Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	Important	19/10/2011	OUI
GABITRIL (Tiagabine) <i>Teva Pharma</i>	<p>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 <u>de plus de 12 ans</u>.</p>	Modéré	01/02/2012	OUI

MYSOLINE (Primidone) <i>Serb</i>	En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques; • Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. 	Faible	15/02/2012	OUI
FYCOMPA (Perampanel) <i>EISAI Limited</i>	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.	Important	24/07/2013	OUI
VIMPAT (Lacosamide) <i>UCB Pharma SA</i>	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.	Important	09/01/2013	OUI

06.2 Autres technologies de santé^{1,4}

6.2.1 La chirurgie

Dans certains cas d'épilepsies graves résistantes, un traitement chirurgical de l'épilepsie qui consiste à retirer la zone responsable des crises, peut parfois être proposé. Le choix de réaliser une chirurgie est souvent conditionné à un échec à plusieurs traitements.

Cette intervention est soit curative (résection d'un foyer épileptogène plus ou moins étendu chez un patient résistant au traitement pharmacologique), soit palliative (callosotomie).

6.2.2 Le régime cétogène

Le principe du régime cétogène - à très haute teneur en lipides et très pauvre en glucides et protéines – est de reproduire les modifications biochimiques induites par le jeûne prolongé et impliquées dans le traitement des épilepsies rebelles. Le régime cétogène est un traitement recommandé dans les épilepsies résistantes chez l'enfant.

6.2.3 La stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague est un traitement adjuvant indiquée chez l'enfant ou l'adulte atteint d'une épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical n'a pas été retenue.

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont l'ensemble de spécialités indiquées pour l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant et l'adolescent dans la totalité de la tranche d'âge 6-17 ans, à savoir : Depakine, Micropakine, Keppra, Tegretol, Trileptal, Urbanyl, Rivotril, Lamictal, Neurontin, Epiteomax, Sabril, DI-Hydan, Aparoxal, Gardenal, Kaneuron et Mysoline.

Les autres comparateurs cités sont pertinents dans les tranches d'âge compatibles à la fois avec leurs AMM et celle de ZONEGRAN.

⁴ HAS. Epilepsies Graves. Guide – Affection de Longue Durée. 2007

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Tableau 4. Informations sur la prise en charge de ZONEGRAN à l'international.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Angleterre (NICE)	OUI	Celle de l'AMM
Ecosse (SMC)	OUI	Celle de l'AMM

Tableau 5. Information de l'autorisation de mise sur le marché de ZONEGRAN à l'international.

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/ Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne	(Adultes - Association, 10/03/2005) (Adultes - Monothérapie 27/06/2012) Enfants à partir de 6 ans et Adolescents – Association 02/10/2013)	- En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée - En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans.
Japon	Oui (31/03/1989)	En association chez l'adulte et l'enfant et en monothérapie chez l'adulte
Corée du Sud	Oui (28/05/1990)	En association chez l'adulte et l'enfant et en monothérapie chez l'adulte
Philippines	Oui (28/08/2007)	En association chez l'adulte
Inde	Oui (29/09/2007)	En association et monothérapie chez l'adulte
Vietnam	Oui (07/01/2010)	En association chez l'adulte et l'enfant et en monothérapie chez l'adulte

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La démonstration d'efficacité de ZONEGRAN dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire des patients âgés de 6 à 17 ans repose sur une étude de phase III (étude 312⁵) et son d'extension (étude 313 rapport, non publié).

8.1.1 Etude 312⁵

Méthodologie

Objectif principal : Comparer l'efficacité et la tolérance du traitement adjuvant par ZONEGRAN (une prise quotidienne) à l'effet du placebo chez des patients âgés de 6 à 17 ans atteints de crises d'épilepsie partielle.

Type de l'étude : Essai de supériorité multicentrique contrôlé, randomisé 1 :1, double aveugle

Centres investigateurs : Un total de 41 centres dans 10 pays en Europe (Belgique 2 ; Estonie : 1 ; France : 3 ; Hongrie : 7 ; Italie : 1 ; Lettonie : 2 ; Pologne : 6 ; Espagne : 2 ; Ukraine : 7 ; Royaume-Uni : 1) et en Inde (9) ont participé à l'étude.

Principaux critères d'inclusion

- Enfants âgés de 6 à 17 ans ayant un diagnostic clinique d'épilepsie avec survenue de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire selon la classification des crises d'épilepsie de l'ILAE (1981);
- Survenue d'au moins quatre crises partielles (simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire) par mois au cours de la phase initiale de 8 semaines (comprenant une phase de 4 semaines de recueil des données concernant les crises et une phase de 4 semaines d'observation) avec la survenue d'au moins une crise dans chaque période et aucune période de plus de 21 jours libre de crise;
- Patients recevant un traitement stabilisé par un ou deux antiépileptiques depuis au moins un mois avant la première visite (avant l'amendement au protocole 04) et depuis au moins deux mois (après cet amendement). En cas de présence d'un stimulateur du nerf vague, celui-ci devait avoir été implanté depuis au moins 5 mois et ses paramètres ne devaient pas avoir été modifiés depuis au moins un mois avant la première visite (avant l'amendement au protocole 04) et depuis au moins deux mois (après cet amendement). Ce stimulateur a été considéré comme un antiépileptique à part entière dans le cadre de la présente étude.

⁵Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54:1473-80

Principaux critères de non inclusion

- Poids inférieur à 20 kg lors de l'observation ;
- Antécédents de pathologie neurologique progressive, d'épilepsie généralisée idiopathique, du syndrome de Lennox-Gastaut, de crises d'absence, de crises myocloniques, cloniques, toniques, atoniques ou psychogéniques ;
- Antécédents de mal épileptique au cours d'une année d'observation sous traitement antiépileptique ;
- Crises survenant de façon regroupée ou crises trop rapprochées pour pouvoir les compter ;
- Antécédents de calculs rénaux ou d'insuffisance rénale (créatinine plasmatique supérieure à 135 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL)) ;
- Recours fréquent aux benzodiazépines : plus d'une fois par mois (avant l'amendement au protocole 04) et plus d'une fois par semaine (après cet amendement) ;
- Fille âgée de 10 ans ou plus, ou en âge de procréer et ne prenant pas de traitement contraceptif adapté.
- Antécédents de troubles psychiatriques ou de tentative de suicide ;

Déroulement

L'étude comprenait :

- une phase d'observation d'une durée de 8 semaines ;
- une phase de randomisation d'une durée maximale de 24 semaines divisée en trois périodes : une période de titration d'une durée de 8 semaines, une phase d'entretien d'une durée de 12 semaines et une phase d'arrêt de traitement d'une durée maximale de 4 semaines.

Le critère de jugement principal a été mesuré à la fin de la phase d'entretien de 12 semaines (semaine 20 après la randomisation).

Groupes de traitement

ZONEGRAN : n=107 (ITT) La posologie était débutée à 1 mg/kg/jour de zonisamide avec une augmentation hebdomadaire de 1 mg/kg/jour pendant 8 semaines de manière à atteindre la dose cible de 8 mg/kg/jour (une prise par jour) à la fin de la phase de titration, avec une dose maximale de 500 mg/jour.

Placebo : n=100 (ITT) La posologie et la durée du traitement ont été identiques.

Critère de jugement principal : Différence entre les 2 groupes pour le pourcentage de patients répondeurs. La réponse était définie comme 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 d'entretien en comparaison avec la fréquence initiale des crises (mesurée 8 semaines avant la randomisation).

Principaux critères de jugement secondaires

- Variation médiane de la fréquence de survenue des crises (%) au jour 28 du traitement, par période de 28 jours pendant la phase d'entretien en comparaison avec la fréquence initiale.

- Proportion de patients présentant une diminution de la fréquence de survenue des crises par période de 28 jours, comprise entre 50% et 75%.
- Proportion de patients avec une réduction $\geq 75\%$ de la fréquence des crises au cours de la phase d'entretien.
- Proportion de patients avec une augmentation $\geq 25\%$ et $\geq 100\%$ de la fréquence des crises, au cours de la phase d'entretien.
- Proportion de patients libres de crises au cours de la période randomisée (phase d'ajustement de la dose et phase d'entretien).

Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN) : Le calcul du NSN a été fondé sur le critère de jugement primaire d'efficacité. Il a été estimé que 91 patients dans chaque groupe de traitement seraient nécessaires pour avoir 80 % de puissance pour détecter une différence de 20 % dans le taux de répondeurs pour le groupe placebo et de 40 % pour le groupe ZONEGRAN, sur la base des études préalables effectuées dans le cadre d'un traitement adjuvant. En supposant un taux d'abandon de 10% un NSN de 102 patients par groupe de traitement a été estimé.

Méthode de randomisation : Les sujets ont été randomisés dans un ratio (1 :1) pour recevoir ZONEGRAN ou placebo. Les traitements ont été alloués par le biais d'un système de randomisation centralisé automatique. La randomisation a été stratifiée sur le centre et la tranche de poids corporel.

08.2 Résultats

Effectifs : Un total de 242 patients a été pré-inclus en vue de la phase d'observation. Parmi ceux-ci, 35 ont été écartés à l'inclusion. Au total, 207 patients ont été randomisés (population ITT), dont 107 dans le bras ZONEGRAN et 100 dans le bras placebo. Un total de 183 patients a terminé l'étude (90 dans le groupe placebo et 93 dans le bras ZONEGRAN)

Chronologie de l'étude : La date de la première inclusion a été le 28 décembre 2007, la date de la dernière visite a été le 01 mars 2011 (incluant le suivi).

Caractéristiques des patients et comparabilité entre les groupes :

L'âge moyen lors de l'inclusion était $11,6 \pm 3,3$ ans dans le groupe ZONEGRAN et $11,2 \pm 3,2$ ans dans le groupe placebo.

Les deux bras étaient comparables en termes de types de crises présentées.

La fréquence des crises pendant la période d'observation était plus élevée dans le groupe placebo (43,8% versus 32,9%).

Quelques différences entre les 2 groupes sont à noter :

- L'étiologie de l'épilepsie était inconnue dans le groupe ZONEGRAN pour 56,1% des patients versus 65,0% dans le groupe placebo,
- Un nombre plus élevé de patients du groupe ZONEGRAN présentait des anomalies structurales du cerveau (19,6% versus 13,0%)
- Un nombre plus élevé de patients du groupe ZONEGRAN avait déjà pris des antiépileptiques (autres que ZONEGRAN) au moins 30 jours avant la randomisation (5,6 versus 2%).

Traitements concomitants : Tous les sujets prenaient au moins un autre antiépileptique à l'inclusion : 40,1% en prenaient un et 59,4% en prenaient deux.

Des différences existaient entre les groupes par rapport au type d'antiépileptique concomitant :

- - Acide Valproïque (35,5% dans le groupe ZONEGRAN versus 47,0 % dans le groupe placebo)
- - Lamotrigine (25,2 versus 34,0%).
- - Carbamazépine ou oxcarbazépine (45,8 versus 39,0%)
- - Levetiracetam (22,4 versus 16%).

Tableau 6. Résultats de l'étude 312

	Critère	ZONEGRAN n=100	Placebo n=107
Résultat du critère de jugement principal	Taux de patients répondeurs à 12 semaines (ITT*-LOCF [†])	50 %	31%
	Différence LOCF[†] [IC 95%]	19 % [5,0-31] p=0,0044	
	Taux de patients répondeurs à 12 semaines (OC [‡])	48%	31%
	Différence OC [‡]	17 % p=0,0143 [§]	
Résultat des principaux critères de jugement secondaires	Variation médiane de la fréquence des crises entre la période de maintenance et la valeur initiale (ITT-LOCF).	-50,0%	-24,5 %
	Proportion de patients ayant présenté une diminution ≥ 75% de la fréquence de crises.	27%	12%
	Proportion de patients ayant présenté une augmentation ≥ 25% de la fréquence de crises.	10%	21%
	Proportion de patients ayant présenté une augmentation ≥100% de la fréquence de crises.	5%	9%
	Proportion de patients libres de crise au cours de la période randomisée (phase de titration et phase d'entretien- ITT-OC)	3,7%	2,0%
	Proportion de patients libres de crise au cours de la phase d'entretien-(ITT-LOCF)	14,0%	3,0%

*ITT : intention de traiter ; †LOCF : Dernière observation recueillie ; ‡OC : Cas observés ;

§Ces résultats sont cohérents avec l'analyse en LOCF

08.3 Etude 313

Méthodologie

Type de l'étude : Il s'agit de l'étude d'extension (en ouvert) des patients inclus dans l'étude 312.

Objectif principal: Evaluer la tolérance au long cours de ZONEGRAN utilisé en association chez des patients âgés de 6 à 17 ans atteints d'épilepsie partielle.

Objectifs secondaires : Evaluer l'efficacité au long cours du traitement et d'explorer les effets sur la croissance et le développement.

Population étudiée : Les patients ayant terminé avec succès l'étude 312 étaient invités à participer à la phase d'extension de l'étude pivot 312. Les patients des centres indiens ne pouvaient participer à la présente extension (protocole non approuvé à temps).

Déroulement de l'étude :

Cette étude s'est déroulée en trois phases :

- Une phase de transition en aveugle d'une durée de 2 à 11 semaines durant laquelle les patients traités initialement par placebo ont commencé à recevoir du ZONEGRAN (bras placebo-ZONEGRAN) et où les patients déjà traités par ZONEGRAN étaient maintenus à la même posologie ;
- Une phase d'entretien en ouvert d'une durée de 45 à 57 semaines à une posologie variant de 100 mg à 500 mg par jour en fonction du poids ;
- Une phase d'arrêt progressif d'une durée allant jusqu'à 4 semaines. Les patients désirant poursuivre le traitement par ZONEGRAN pouvaient entrer dans un programme d'usage compassionnel dans les pays le permettant ;

Groupes de traitement :

L'étude a évalué la tolérance de ZONEGRAN à deux durées médianes d'exposition différentes : 444,5 jours pour le groupe déjà traité (n=72) et 385 jours pour le groupe placebo-ZONEGRAN (n=72).

Centres investigateurs :

L'étude a été menée dans 28 des 41 centres initiaux de l'étude 312 dans dix pays d'Europe dont la France entre juillet 2008 et mars 2012.

08.4 Résultats

Effectifs :

Parmi les 183 patients ayant terminé l'étude 312, 34 sujets n'ont pu être inclus dans l'étude 313 à cause de la non validation du protocole dans les temps dans les centres indiens participants. Au total, 149 patients ont été éligibles pour l'étude 313 et 144 y ont été finalement inclus.

Résultats d'efficacité:

Cette étude a montré que :

- Au cours de la phase de transition, le taux de patients répondeurs (évalué par période de 28 jours de traitements) a été de 52,8% (38 patients) dans l'ancien groupe ZONEGRAN et de 44,4% (32 patients) dans le groupe placebo-ZONEGRAN.
- Le taux global de réponse a été de 48,6% (70 patients) au cours de la phase de transition (IC95% [40,2 ; 57,1]).
- A la fin de la phase d'entretien, le taux de patients répondeurs a été de 56,9% (41 patients) dans l'ancien groupe ZONEGRAN et de 55,6% (40 patients) dans le groupe placebo-ZONEGRAN.
- Le taux global de réponse a été de 56,3% (81 patients) au cours de la phase d'entretien (IC95% [47,7- 64,5]).

- Le motif d'arrêt du traitement le plus courant a été le manque d'efficacité chez 27 patients (18,8%), dont 13 de l'ancien groupe ZONEGRAN et 14 de l'ancien groupe placebo.

Ces résultats sont comparables à ceux observés au cours de l'étude 312 et suggèrent la continuité de l'efficacité de ZONEGRAN à long terme. Toutefois, l'existence probable d'une surestimation de l'efficacité du traitement (inclusion uniquement des patients ayant terminé la première phase et étude menée en ouvert) et l'absence de groupe comparateur mettent en cause la validité de ces résultats.

08.5 Tolérance

8.5.1 Données issues des études cliniques

L'évaluation de la tolérance de ZONEGRAN repose sur l'essai 312, son étude d'extension (étude 313 avec une durée médiane d'exposition de 444,5 jours) et sur une analyse groupée de patients pédiatriques inclus dans un total de 17 études (dont l'essai 312)⁶ et conduite à la demande de l'EMA. Les critères de sélection des études étaient ; étude terminée, ayant recruté plus de trois patients pédiatriques et menée selon les lignes directrices ICH E3.

L'analyse groupée a inclus 398 patients ayant reçu ZONEGRAN et 109 ayant reçu un placebo avec une durée d'exposition médiane à ZONEGRAN de 141 à 142 jours selon la tranche d'âge et au placebo de 140 jours quelle que soit la tranche d'âge. Toutefois, les données de tolérance n'ont pas été comparées entre les groupes actifs et placebo sous l'argument d'une différence d'exposition au médicament étudié (doses et durées moyennes de traitement) d'une étude à l'autre. Les résultats dans les groupes placebo ne sont donc pas mentionnés sauf pour l'incidence globale des événements indésirables (EI).

En revanche, les données de tolérance de la population pédiatrique de ces études ont été comparées aux données issues d'une base de données de patients adultes pour lesquelles les durées d'exposition et les doses ne sont pas non plus mentionnées. De ce fait, les données sont rapportées à titre informatif et n'ont qu'une valeur descriptive.

Incidence globale d'EI

Etude 312

Au cours de l'étude 312, 59 patients (55,1%) du bras ZONEGRAN et 50 patients (50,0%) du bras placebo ont rapporté au moins un EI survenu en cours de traitement ou dans les 15 jours suivant l'arrêt. La proportion de patients ayant présenté un EI lié au traitement d'après l'investigateur a été de 33,6% dans le groupe ZONEGRAN et de 24,0% dans le groupe placebo. Un patient (0,9%) dans le groupe ZONEGRAN et trois (3,0%) dans le groupe placebo ont arrêté leur traitement suite à la survenue d'EI.

Etude 313

Dans cette étude, 70 patients (48,6%) ont présenté au moins un EI. 41 patients (28,5%) ont présenté un EI au cours de la phase de transition et 55 (39,9%) au cours de la phase de traitement en ouvert.

⁶Cross JH, Auvin S, Patten A, Giorgi L. Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*. (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.07.005>

Au total, 37 patients (51,4%) du bras ZONEGRAN et 33 (45,8%) du bras placebo-ZONEGRAN ont notifié un EI.

En considérant les classes d'âge (6-11 ans et 12-18 ans), la fréquence de notification d'un événement indésirable a été comparable (50,7% (n=34) vs 46,8% (n=36)).

Ces événements ont été considérés comme liés au traitement chez 39 patients (27,1%).

Un EI été la cause de l'arrêt du traitement pour quatre patients (tous survenant au cours de la phase de traitement en ouvert).

Aucun décès n'a été constaté.

Analyse groupée

Dans l'analyse groupée 82,9% des patients pédiatriques traités ont présenté des EI et 10,3% des patients ont arrêté le traitement. La plupart des EI rapportés dans la population pédiatrique avec une fréquence $\geq 10\%$ selon la tranche d'âge étaient déjà présents dans le RCP de ZONEGRAN (pyrexie, perte d'appétit, rash, somnolence, vomissements, fatigue, douleurs abdominales, insomnie, vertiges, etc.). Les seuls EI nouveaux étaient : sinusite, infection virale et congestion nasale. Les EI liés au traitement et notifiés avec une fréquence plus élevée chez les enfants que chez les adultes étaient : pneumonie, (3,8 vs 1,6%), déshydratation (2,3% vs 0,2%), diminution de la transpiration (2,6% vs 0%) et anomalies de la fonction hépatique (augmentation des GGT : 2,0% vs 0,2% ; augmentation des ALAT : 2,3% vs 0,3% ; augmentation des ASAT : 1,8% vs 0,1%).

Événements indésirables graves (EIG)

Etude 312

Au cours de l'étude 312, des EIG ont été rapportés pour 6 sujets, 4 dans le groupe ZONEGRAN (3,7%) et 2 dans le groupe placebo (2,0%). Chez 5 sujets, ces EIG ont entraîné ou prolongé l'hospitalisation (des épisodes de lithiase biliaire, déshydratation, et douleur abdominale chez 3 sujets dans le groupe ZONEGRAN, des crises partielles complexes, vomissements et somnolence chez 2 sujets du groupe placebo).

Trois des six sujets ont eu des EIG considérés comme liés au traitement (ZONEGRAN: 2 sujets; placebo: 1 sujet).

Analyse groupée

Dans l'analyse groupée, des événements indésirables graves ont été rapportés pour 57 patients pédiatriques (14,3%) dont 7 décès (1,8%) dans le groupe ZONEGRAN. Les EIG les plus fréquents étaient : les convulsions (4,3%), l'état de mal épileptique (2,5%) et la déshydratation (1,8%). Quatorze de ces événements ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Chez les adultes, l'incidence d'EIG a été de 19%.

Etude 313

Au cours de l'étude 313, 10 patients (6,9%) des deux groupes ont présenté des EIG dont 3 ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur : coliques néphrétiques, fracture du pied et douleurs abdominales.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Décès

Dans l'analyse groupée (incluant l'étude 312), 7 décès ont été rapportés (1,8%) chez les patients traités par ZONEGRAN. Deux de ces décès ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur :

- Dans l'étude 312, un décès consécutif à un état de mal épileptique a été rapporté chez un patient âgé de 14 ans. Le patient avait reçu ZONEGRAN 275 mg/jour associé à la carbamazépine (100 mg/j) et à la phénytoïne (200 mg/j) pendant la phase d'entretien puis a arrêté le traitement. Le décès est intervenu 8 jours après l'arrêt de ZONEGRAN. Celui-ci semble avoir été consécutif à une perte de poids d'intensité sévère et de diarrhées modérément fortes qui l'auraient empêché de prendre son traitement antiépileptique, ce qui à son tour aurait occasionné l'état de mal épileptique.
- Dans l'analyse groupée, il est rapporté le décès d'une patiente âgée de 9 ans. Celui-ci étant survenu après une pneumonie, une septicémie, une défaillance multiviscérale et une augmentation des enzymes hépatiques. Seules les deux dernières pathologies ont été considérées comme liées au traitement.

Le nombre de décès survenus dans le groupe placebo n'ayant pas été précisé dans l'analyse groupée, l'interprétation de ces résultats est difficile. D'après l'EPAR, le taux de mortalité observé est en concordance à la fois avec celui observé avec d'autres antiépileptiques et avec celui attendu chez les patients atteints d'un déficit neurologique fonctionnel préexistant.

Oligohydrose et hyperthermie

Des épisodes d'oligohydrose, entraînant parfois des coups de chaleur et des hospitalisations, ont été rapportés suite à l'administration de ZONEGRAN chez les patients pédiatriques.

Au cours des 11 premières années de commercialisation au Japon, 38 cas ont été signalés, ce qui correspond à un taux de déclaration d'environ 1 cas pour 10.000 patients-années d'exposition⁷.

De troubles de la température corporelle sont survenus chez 84 patients dans l'analyse groupée (21,1%) dont 10 EIG (2,5%). Au total, 72/84 (18,1 %) étaient des pyrexies. Au cours de l'étude 312 cet EI est survenu chez 4 (3,7%) patients du groupe ZONEGRAN et 3 (3%) patients du groupe placebo.

Une proportion plus élevée de patients dans le groupe ZONEGRAN a eu une diminution de $\geq 3,5$ mM du taux de bicarbonate par rapport à la valeur initiale (50,5 versus 16,0 %) au cours de l'étude 312. Cependant, il n'a pas été signalé d'épisodes d'acidose métabolique ou d'alcalose respiratoire.

Perte d'appétit et de poids

Dans l'étude 312, les patients sous ZONEGRAN ont présenté une perte de poids liée au traitement plus souvent (4,7 %) que les patients sous placebo (3,0 %), un seul patient du groupe ZONEGRAN (vs 0 du groupe placebo) a rapporté une perte de poids ≥ 10 % ayant été classifiée comme un EIG. A la fin de l'étude d'extension, 14 patients (19,4%) dans le groupe ayant continué à recevoir ZONEGRAN et 10 patients (13,9%) du groupe placebo-ZONEGRAN, ont subi une perte de poids $\geq 10\%$ de la valeur mesurée avant l'administration de ZONEGRAN.

Dans l'analyse groupée, 31 patients (7,8%) recevant ZONEGRAN ont rapporté un EI lié à une perte de poids, dont 2 EIG.

Une perte d'appétit a été observée chez, 78 patients (19,6%) ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 3 patients <1%.

⁷ Drugs.com [internet] Zonisamide Capsules FDA professional monograph [mis à jour le 07/2014 ; cité le 27 oct 2014] Disponible en <http://www.drugs.com/pro/zonisamide-capsules.html>

08.6 Données de pharmacovigilance

Le dernier PSUR fourni par le laboratoire (Avril 2012-Mars 2013) fait état des données de pharmacovigilance mondiales depuis l'année 2000.

La fréquence de notification des EI liés aux troubles rénaux ou urinaires et aux troubles neurologiques a été plus élevée chez les patients ≤ 17 ans que chez les patients adultes.

La fréquence des EIG a été similaire quel que soit l'âge (tableau 7):

Tableau 7. Données de tolérance issues du PSUR. Seuls les 5 EIG avec les taux de rapport les plus élevés par tranche d'âge sont renseignés

Libellé de l'EI (PT)	Patients ≤ 17 ans		Patients > 17 ans	
	Nombre de notifications	% du total des notifications	Nombre de notifications	% du total des notifications
Syndrome de Stevens-Johnson	24	3,59	71	3,70
Convulsions	22	3,29	62	3,23
Rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques	15	2,24	70	3,65
Pyrexie	13	1,94	42	2,19
Calculs urinaires	13	1,94	Non renseigné	Non renseigné
Nécrolyse épidermique toxique	Non renseigné	Non renseigné	35	1,82

EI : effet indésirable ; PT : Terme préféré MedDRA

08.7 Résumé & discussion

A l'appui de la demande d'inscription de ZONEGRAN dans l'extension d'indication « En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans », deux études ont été soumises. D'une part, un essai randomisé en double aveugle de phase III (étude 312) chez des patients âgés de 6 à 17 ans ayant un diagnostic clinique d'épilepsie avec survenue de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. D'autre part, une étude d'extension en ouvert dans lequel les patients ayant terminé avec succès l'étude 312 ont été invités à participer.

Cet essai a démontré la supériorité de ZONEGRAN sur un placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs à 12 semaines avec une différence entre les groupes de 19 % (IC95% [5.0-31], $p=0,0044$). Ces résultats sont assez proches à ceux obtenus chez les adultes.

L'étude 312 comporte un risque faible de biais compte tenu de l'ensemble d'éléments ci-dessous :

- La séquence d'allocation a été générée automatiquement et l'allocation a été centralisée⁸. L'aspect des traitements était identique et l'insu a été respecté au cours de l'étude.
- L'évaluation des critères de jugement a été effectuée en insu.
- Les taux de données manquantes sont semblables entre les groupes, de même que les raisons pour lesquelles ces données sont manquantes. De plus, les deux méthodes d'imputation utilisées (LOCF et OC) fournissent des résultats similaires.
- Les critères de jugement choisis correspondent à ceux habituellement utilisés dans les essais cliniques en épilepsie.

Toutefois, la précision du résultat est faible, l'intervalle de confiance étant large et n'excluant pas la possibilité que le traitement soit très peu efficace (5% de répondeurs en plus) en comparaison au placebo. Enfin, le choix du placebo en tant que comparateur rend difficile la transposabilité des résultats à la pratique clinique courante et le positionnement du médicament vis-à-vis des autres thérapeutiques disponibles.

L'évaluation du profil de tolérance de ZONEGRAN chez les enfants à partir de 6 ans repose principalement sur l'étude 312, son étude d'extension (313) et sur une analyse groupée des patients pédiatriques inclus dans 17 études conduite à la demande de l'EMA.

La nature des effets indésirables du médicament chez les enfants et les adultes était semblable dans ces études. Les EI non observés préalablement chez les adultes étaient la sinusite, l'infection virale et la congestion nasale. Les EI liés au traitement et notifiés avec une fréquence plus élevée chez les enfants que chez les adultes étaient la pneumonie, (3,8 vs 1,6%), la déshydratation (2,3% vs 0,2%), l'oligohydratation (2,3% vs 0%) et les anomalies de la fonction hépatique (augmentation des GGT : 2,0 % vs 0,2 % ; augmentation des ALAT : 2,3 % vs 0,3 % ; augmentation des ASAT : 1,8 % vs 0,1 %).

La fréquence de survenue des EIG qu'ils soient liés ou non au traitement d'après l'investigateur a été relativement élevée au cours de l'étude 312 (4% ZONEGRAN versus 1,9% Placebo) et de son étude d'extension (6,9%). Il convient de préciser que le faible nombre d'événements ne permet pas de comparaison statistique entre les groupes.

Dans l'analyse groupée, des EIG ont été rapportés pour 57 patients (14,3%) dont 7 décès (1,8%) chez les patients traités par ZONEGRAN qu'ils soient liés ou non au traitement d'après l'investigateur. Ces résultats ne peuvent pas être comparés à ceux des patients sous placebo qui ne sont pas mentionnés. D'après l'EPAR, le taux de mortalité observé est en concordance à la fois avec celui observé avec d'autres antiépileptiques et avec celui attendu chez les patients atteints d'un déficit neurologique fonctionnel préexistant.

Certains EI ont un intérêt particulier dans la population pédiatrique : perte de poids et d'appétit (parfois entraînant l'arrêt du traitement) car affectant potentiellement le développement de l'enfant si un suivi adéquat n'est pas assuré. De ce fait, une étude d'utilisation sera menée par le laboratoire, à la demande de l'EMA, pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques prévues dans le PGR (voir 08.8 Programme d'études).

⁸ Néanmoins, des différences après la randomisation en ce qui concerne l'étiologie de l'épilepsie et les antiépileptiques concomitants existaient entre les groupes

08.8 Programme d'études

Une étude d'utilisation sera menée à la demande de l'EMA afin de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques prévues dans le PGR (cf. tableau 8 ci-dessous) :

Tableau 8. Risques concernés par l'étude d'utilisation demandée par l'EMA

Risque	Mesure de minimisation
Lithiase rénale	Mise en garde contre l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
Oligohydrrose et hyperthermie	Mise en garde contre l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des anticholinergiques
Perte de poids	Suivi du poids de l'enfant et contre-indication chez les enfants de <20Kg.
Acidose métabolique - ostéopénie	Mise en garde contre l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et surveillance du taux de bicarbonate.
Altérations du développement	Suivi du poids de l'enfant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

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

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, un autre AE en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions. Dans ce cas, les posologies du premier et du deuxième AE doivent être adaptées de façon à obtenir un relai progressif.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies à la dose maximale tolérée. Dans ce cas, ZONEGRAN constitue un moyen thérapeutique supplémentaire du traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.

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

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

010.1 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.
- ▶ ZONEGRAN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives.
- ▶ ZONEGRAN 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 maladie 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 poids sur la santé publique modéré. Le poids correspondant à la population de patients souffrant d'épilepsie partielle après échec d'une monothérapie est aussi modéré.

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 ZONEGRAN permettra d'obtenir un impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie de la population traitée par rapport aux thérapies existantes.

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

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZONEGRAN est important dans l'extension d'indication en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ZONEGRAN n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans et aux posologies de l'AMM.

010.3 Population cible

La population cible de ZONEGRAN est représentée par les patients âgés de 6 ans et plus ayant une épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire nécessitant un traitement en association.

Le taux de prévalence de l'épilepsie chez l'enfant en Europe serait de 3,5 à 5,1/1000⁹ soit environ 34 251 à 49 908 enfants (sur une population française de 8 174 390 enfants de 6 à 17 ans au 1er janvier 2014).

Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies¹⁰, soit environ 20 551 à 29 945 enfants. Une pharmaco-résistance est attendue chez 20-30% de ces patients¹⁰, soit 5 138 à 7 486 enfants.

► Conclusion :

La population cible de ZONEGRAN dans cette indication chez l'enfant est de l'ordre de 5 000 à 7 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement n'est pas adapté à l'ajustement de la dose en fonction du poids et à son instauration progressive, préconisées dans le RCP. De plus, les gélules peuvent être difficiles à avaler par les enfants avec des difficultés de déglutition.

⁹Forsgren L, Beghi E, Öun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 1 avr 2005;12(4):245-53.

¹⁰Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. *Revue de neurologie*. 2004;160:5S22-5S30