

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 février 2009

INOVELON 100 mg, Comprimé pelliculé, B10 (CIP : 382 846-1 ou 34009 382 846 1 4)
INOVELON 200 mg, Comprimé pelliculé, B60 (CIP : 381 761-2 ou 34009 381 761 2 4)
INOVELON 400 mg, Comprimé pelliculé, B60 (CIP : 381 762-9 ou 34009 381 762 9 2)

EISAI SAS

Rufinamide

Code ATC : N03AF03

Liste 1

Médicament orphelin

Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 16/01/2007

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rufinamide

1.2. Indication

« Inovelon est indiqué comme traitement adjuvant dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus. »

1.3. Posologie (Cf. RCP)

« Le traitement par Inovelon doit être instauré par un médecin spécialisé en pédiatrie ou en neurologie et expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie.

Inovelon est administré par voie orale. Il doit être pris avec de l'eau deux fois par jour le matin et le soir, en deux doses égales. Un effet de l'alimentation ayant été observé, il est préférable de prendre Inovelon au cours des repas (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP). Si le patient a des difficultés pour avaler, il est possible d'écraser les comprimés et de les prendre avec un demi-verre d'eau.

Utilisation chez les enfants âgés de quatre ans ou plus et de moins de 30 kg

Patients de < 30 kg ne recevant pas de valproate :

Le traitement doit être instauré à une dose journalière de 200 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée par paliers de 200 mg/jour, tous les deux jours, jusqu'à la dose maximale recommandée de 1000 mg/jour. Des doses pouvant atteindre 3600 mg/jour ont été étudiées chez un nombre limité de patients.

Patients de < 30 kg traités aussi par le valproate :

Le valproate diminuant significativement la clairance d'Inovelon, il est recommandé de diminuer la dose maximale d'Inovelon chez les patients de < 30 kg recevant un traitement concomitant par le valproate. Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 200 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, après un intervalle de temps d'au moins deux jours, la posologie peut être augmentée de 200 mg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour.

Utilisation chez les adultes et les enfants âgés quatre ans ou plus et de plus de 30 kg

Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 400 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 400 mg/jour, tous les deux jours, jusqu'à la dose maximale recommandée indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose maximale recommandée (mg/jour)	1800	2400	3200

Des doses pouvant atteindre 4000 mg/jour (pour un poids corporel allant de 30 à 50 kg) ou 4800 mg/jour (pour un poids supérieur à 50 kg) ont été étudiées chez un petit nombre de patients.

Sujets âgés

Il existe peu de données sur l'utilisation d'Inovelon chez les sujets âgés. Les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide n'étant pas altérés chez les sujets âgés (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients de plus de 65 ans.

Patients insuffisants rénaux

Une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère a indiqué qu'aucune adaptation posologique n'était nécessaire chez ces patients (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP).

Patients insuffisants hépatiques

Son emploi n'a pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques. Il est recommandé d'augmenter la dose avec prudence et précaution lors du traitement des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée.

Effet des aliments

Inovelon doit être pris de préférence au cours des repas (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques du RCP).

Arrêt du traitement par Inovelon

L'arrêt du traitement doit être progressif. Dans les essais cliniques, le traitement par Inovelon était arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours.

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses, une évaluation clinique est nécessaire.

Des études non contrôlées en ouvert suggèrent une efficacité maintenue à long terme, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été conduite sur des périodes de plus trois mois. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N : système nerveux
N03 : antiépileptiques
N03A : antiépileptiques
N03AF : dérivés du carboxamide
N03AF03 : rufinamide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (indications cf. RCP)

Acide valproïque - DEPAKINE

Adulte et enfant :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et **syndrome de Lennox-Gastaut**.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

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.

Lamotrigine - LAMICTAL

Adulte et enfant de plus de 12 ans :

Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, **syndrome de Lennox-Gastaut**.

- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Enfant de 2 à 12 ans :

En association à un autre traitement antiépileptique quand celui-ci est insuffisamment efficace :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, **syndrome de Lennox-Gastaut**.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Felbamate - TALOXA

Taloxa n'est pas indiqué comme traitement antiépileptique de première intention. Il peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice prenant en compte le risque de toxicité hématologique, en particulier d'aplasie médullaire, et d'hépatotoxicité sévère. Le risque potentiel lié à l'utilisation de Taloxa doit être mis en balance avec les risques associés à l'absence de traitement médical approprié.

Syndrome de Lennox-Gastaut : En complément du traitement antérieur, traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, non contrôlé par les autres antiépileptiques appropriés disponibles.

Clobazam - URBANYL

Comprimés à 10 mg et à 20 mg :

Adulte et enfant :

En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et l'enfant :

- 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.

Clonazépam - RIVOTRIL

Comprimé (adulte et enfant) et solution buvable (enfant) :

Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- 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.

Solution injectable (adulte et enfant) :

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique.

Topiramate – EPITOMAX

Adulte et enfant à partir de 2 ans :

Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation) :

- en monothérapie, après échec d'un traitement antérieur,
- en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

EPITOMAX n'a pas l'AMM dans le **syndrome de Lennox-Gastaut**.

Lévétiracétam – KEPPRA

- 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.
- Keppra est indiqué en association :
 - dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans 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.

KEPPRA n'a pas l'AMM dans le **syndrome de Lennox-Gastaut**.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) est une forme d'épilepsie généralisée sévère de l'enfant survenant généralement entre 3 et 5 ans. Le SLG est caractérisé par la triade symptomatique suivante: différentes crises épileptiques (absences atypiques, crises toniques axiales et chutes subites atoniques ou myocloniques); un tracé particulier de l'électroencéphalogramme (EEG) avec des pointes-ondes lentes, diffuses, intercritiques (<3 Hz) lors de la veille, et des rythmes rapides (10 Hz) pendant le sommeil ; un ralentissement du développement mental avec troubles de la personnalité. Les manifestations cliniques les plus caractéristiques sont les crises toniques (17-92%), les crises atoniques (26-56%) et les absences atypiques (20-65%)¹.

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance du rufinamide versus placebo ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée (**étude 022²**), double aveugle en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au SLG³. L'étude a été réalisée entre mars 1998 et septembre 2000 dans 36 centres de neuro-pédiatrie répartis dans 9 pays.

Méthodologie

Après une phase de pré-inclusion de 28 jours, 139 patients ont été randomisés pour une période en double-aveugle de 84 jours : rufinamide (n=75), placebo (n=64).

Le traitement, administré par voie orale deux fois par jour, était instauré à la posologie de 10 mg/kg/j et augmenté durant la phase de titration de 14 jours jusqu'à un maximum de 45 mg/kg/j.

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude comportaient :

- un âge entre 4 et 30 ans ;
- un traitement à dose(s) fixe(s) par 1 à 3 antiépileptiques pendant les 28 jours de la phase de pré-inclusion ;
- un minimum de 90 crises dans le mois ayant précédé la phase de pré-inclusion ;
- un EEG de moins de 6 mois comportant des pointes-ondes lentes ;

¹ Campos-Castello J. Lennox-Gastaut syndrome. Orphanet Encyclopedia, septembre 2004.

² Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., Krauss G., Perdomo C., Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology, 2008; 70: 1950-58.

³ Défini selon les critères de l'International League Against Epilepsy Classification

Les critères d'évaluation principaux étaient :

- l'évolution⁴ de la fréquence totale des crises d'épilepsie sur une période de 28 jours entre la phase de pré-inclusion et la phase en double aveugle (C1) ;
- l'évolution⁴ de la fréquence des crises toniques/atoniques (« drop attacks ») sur une période de 28 jours entre la phase de pré-inclusion et la phase en double aveugle (C2) ;
- l'évolution de la sévérité des crises résultant de l'évaluation globale de l'état du patient par un parent à la fin de la phase en double aveugle. Il s'agit d'un score en 7 points. Un score de 0 indique une sévérité inchangée, un score de +3 une nette amélioration et de -3 une forte dégradation par rapport à la situation initiale (C3).

Le rufinamide était considéré comme efficace si le pourcentage de réduction de la fréquence totale des crises (C1) et/ou la réduction des critères C2 et C3 étaient significativement supérieurs par rapport au placebo.

Parmi les critères secondaires, les pourcentages de répondeurs (c'est-à-dire ayant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises toniques/atoniques sur 28 jours) et un score composite d'évaluation globale de l'état du patient correspondant à la somme de 5 scores en 7 points mesurés par un parent (vigilance, interaction avec l'environnement, performance dans les activités quotidiennes, réactivité aux demandes verbales, sévérité des crises) sont présentés ci-dessous.

Résultats

Sur les 139 patients randomisés, 138 (H : 86, F : 52, âge moyen : 14 ans) ont reçu le traitement en double aveugle (un des patients du groupe rufinamide n'a pas reçu de traitement du fait d'une erreur administrative).

Tableau 1. Répartition par tranche d'âge des patients dans les deux bras de traitement

Age (années)	Rufinamide (n=74)	Placebo (n=64)
médiane	13.0 (4.0-35.0)	10.5 (4.0-37.0)
4 –12, n (%)	31 (41.9)	33 (51.6)
12 –17, n (%)	19 (25.7)	17 (26.6)
>17, n (%)	24 (32.4)	14 (21.9)

Tableau 2. Traitements concomitants : nombre d'antiépileptiques par patient

Nombre	Rufinamide (n=74)		Placebo (n=64)	
	n	%	N	%
1	8	10,8	8	12,5
2	38	51,4	35	54,7
3	28	37,8	21	32,8

Tableau 3. Antiépileptiques reçus par au moins 10% des patients

Antiépileptique	Rufinamide (N=74)		Placebo (N=64)	
	n	%	n	%
Valproate	44	59,5	35	54,7
Lamotrigine	30	40,5	19	29,7
Topiramate	20	27,0	17	26,6
Clonazépam	14	18,9	7	10,9
Carbamazépine	12	16,2	12	18,8
Clobazam	10	13,5	8	12,5
Phénytoïne	10	13,5	12	18,8
Phénobarbital	6	8,1	9	14,1

⁴ La fréquence des crises survenant pendant la phase en double aveugle est exprimée par la fréquence moyenne des crises sur 28 jours. Le pourcentage d'évolution de la fréquence des crises est : 100. (T-B)/B, avec T et B fréquences des crises sur 28 jours respectivement dans la phase double-aveugle et de pré-inclusion.

Tableau 4. Arrêts prématurés de traitement

	Rufinamide (n=74)	Placebo (n=64)
Arrêts prématurés	10 (13,5%)	5 (7,8%)
▪ événements indésirables	6	-
▪ effet thérapeutique non satisfaisant	3	1
▪ retrait du consentement	1	1
▪ violation du protocole	-	2
▪ problème administratif	-	1

La posologie d'environ 45 mg/kg/jour de rufinamide a été atteinte par 65 patients (87,8%) en 7 jours environ pour 50 d'entre eux (76,9%), et en 14 jours environ pour les 15 autres patients (23,1%). La posologie moyenne après la phase de titration d'une à deux semaines a été de 1.700 mg/jour. Plus de 87% des patients ont reçu au moins 12 semaines de traitement dans les deux bras.

a) Efficacité

Les évolutions de la fréquence des crises quel qu'en soit le type, de la fréquence des crises toniques/atoniques et des scores de sévérité des crises sont résumées dans les tableaux ci-joint :

Tableau 5. Evolution de la fréquence des crises d'épilepsie de tout type sur 28 jours (ITT)

Nombre de crises sur 28 jours	n	Rufinamide		n	Placebo	
		Médiane	Etendue		Médiane	Etendue
période de référence	74	290,0	(48 - 53760)	64	205,0	(21 - 109714)
phase double insu	74	204,1	(5 - 43262)	64	205,4	(51 - 113165)
variation du nb de crise* (%)	74	-32,7	(-92 - 381)	64	-11,7	(-83 - 551)

* p = 0,0015 - test de Wilcoxon

Tableau 6. Evolution de la fréquence des crises toniques/atoniques sur 28 jours (ITT)

Nombre de crises toniques/atoniques sur 28 jours	n ^a	Rufinamide		n ^a	Placebo	
		Médiane	Etendue		Médiane	Etendue
période de référence	73	92,0	(5 - 14304)	60	92,5	(1 - 13122)
phase double insu	73	60,7	(0 - 12036)	60	76,2	(0 - 17500)
variation du nb de crises* (%)	73	-42,5	(-100 - 1191)	60	+1,4	(-100 - 710)

* p < 0,0001 avec Wilcoxon

^a 5 patients (1 sous rufinamide et 4 sous placebo) n'avaient pas eu de crise tonique/atonique pendant la phase d'inclusion

Tableau 7. Score d'intensité des crises dans la sous échelle d'évaluation globale de l'état des patients (ITT)

Sévérité des crises	Rufinamide (n=73)		Placebo (n=62)	
	n ^a	%	n ^a	%
Très forte aggravation	0	0,0	0	0,0
Forte aggravation	3	4,1	4	6,5
Aggravation minime	3	4,1	4	6,5
Pas de changement	28	38,4	35	56,5
Amélioration minime	14	19,2	10	16,1
Forte amélioration	16	21,9	8	12,9
Très forte amélioration	9	12,3	1	1,6

^a 3 patients (1 sous rufinamide et 2 sous placebo) n'ont pas eu d'évaluation de l'intensité de leur crise

Une amélioration de l'intensité des crises (très forte, forte ou minime) a été observée chez 39 patients (53,4%) sous rufinamide versus 19 patients (30,6%) sous placebo (p = 0,0041).

Le pourcentage de répondeurs a été supérieur dans le groupe rufinamide par rapport au groupe placebo quel que soit le type de crise (31,1% vs 10,9% sous placebo) et pour les crises toniques-atoniques (42,5% vs 16,7%). Néanmoins, le pourcentage de patients ne présentant plus de crises toniques-atoniques a été faible et n'a pas différé entre les deux groupes (4,1% vs 3,3%). Pendant l'étude, il n'y a pas eu de sujets sans crise.

Il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes sur le score composite d'évaluation globale de l'état du patient.

b) Tolérance

Le nombre de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 60 (81,1%) dans le groupe rufinamide versus 52 (81,3%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été :

- somnolence (24,3% dans le groupe rufinamide versus 12,5% dans le groupe placebo) ;
- vomissements (21,6% vs 6,3%) ;
- fièvre (13,5% vs 17,2%) ;
- diarrhée (5,4% vs 10,9%).

Des événements indésirables graves non fatals ont été rapportés après le début de la phase en double aveugle chez deux patients du groupe rufinamide (diarrhée, infection respiratoire haute, vomissements pour l'un et rash, fatigue et vomissements pour le second) et chez deux patients du groupe placebo (sinusite et petit mal).

Six patients du groupe rufinamide (vs aucun sous placebo) ont arrêté le traitement pour événements indésirables (5 enfants et 1 adulte) : 1 pour événements indésirables graves (rash, fatigue et vomissements) et 5 pour événements indésirables non graves. Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été des vomissements (n=3), de la somnolence (n=2) et des rashes cutanés (n=2). Trois de ces patients ont arrêté le traitement pendant les 3 premières semaines. Des cas d'état de mal épileptique ont été signalés chez 3 patients sous rufinamide, aucun sous placebo.

Des événements indésirables cognitifs/psychiatriques sont survenus chez un plus faible pourcentage de patients dans le groupe rufinamide (17,6%) que dans le groupe placebo (23,4%). Les événements indésirables rapportés le plus souvent ont été l'agitation psychomotrice (3 patients) dans le groupe rufinamide et l'agressivité, la léthargie et l'insomnie (3 patients pour chaque) dans le groupe placebo.

Une légère augmentation de la TSH est survenue chez 12,5% des patients traités par rufinamide et chez 4,2% des patients sous placebo, mais aucune modification du taux de thyroxine n'a été observée.

Phase d'extension en ouvert

Tous les patients ayant achevé la phase double insu de 84 jours de l'étude 022 pouvaient être traités par rufinamide au cours d'une phase ouverte d'extension. Le traitement était instauré au cours d'une période de titration de 14 jours chez les patients antérieurement traités par placebo. Parmi les 139 patients randomisés dans l'étude 022, 124 (89%) ont été suivis au cours de cette phase, poursuivie jusqu'à la commercialisation du produit dans le pays concerné.

La durée médiane d'exposition au rufinamide a été de 432 jours (10 à 1.149 jours). Environ 60% des patients (74/124) ont été traités par rufinamide pendant 18 mois ou plus et 40% (51/124) pendant 2 ans ou plus. Trois patients ont reçu du rufinamide pendant au moins 3,5 ans.

L'effet du rufinamide sur la réduction de la fréquence des crises s'est maintenu dans la phase d'extension. Les patients antérieurement sous placebo pendant la phase double-aveugle ont eu une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie sous rufinamide.

Concernant le pourcentage de patients répondeurs, 45% (55/122) et 41% (50/122) des patients ont répondu durant les 6 et 12 derniers mois de traitement. Deux des 122 patients (1,6%) n'ont pas eu de crise au cours des 6 derniers mois du traitement.

Quarante deux patients (33,9%) sont allés au terme de l'étude, c'est-à-dire ont reçu du rufinamide pendant 44 mois. Parmi les 82 patients ayant arrêté prématurément le traitement, 51 patients (41%) ont arrêté pour effet thérapeutique non satisfaisant, et 12 (9,7%) pour événement indésirable. Au moins un événement indésirable a été observé chez 113 patients (soit plus de 90%). Les événements indésirables les plus fréquents ont été les vomissements (30,6%), la fièvre (25,8%), les infections du tractus respiratoire supérieur (21,8%) et la somnolence (21,0%). Deux décès sont survenus, jugés non imputables au traitement.

Conclusion

Le rufinamide a réduit par rapport au placebo la fréquence totale des crises, la fréquence des crises toniques-atoniques et la sévérité des crises. A noter cependant une importante différence entre les médianes des fréquences totale des crises durant la phase de pré-inclusion des deux groupes (290 pour le groupe rufinamide vs 205 dans le groupe placebo). Néanmoins, certaines crises (absences, crises partielles) pouvant passer inaperçues, l'évolution de la fréquence des crises toniques-atoniques est un critère plus fiable d'évaluation que le nombre total de crises (critère d'efficacité C1).

La phase de titration du rufinamide obtenue en 7 à 14 jours pour une majorité de patients du groupe rufinamide peut être considérée comme rapide et constitue un avantage dans la prise en charge des crises d'épilepsie.

3.2. Tolérance

3.2.1. Issue des essais cliniques

Le nombre de patients traités dans le cadre d'études en double aveugle réalisées dans l'épilepsie est estimé à 1.875 patients : 1.240 patients sous rufinamide et 635 patients sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (fréquence > 10%) ont été :

- Céphalées (rufinamide : 22,9% vs placebo : 18,9%)
- Vertiges (rufinamide : 15,5% vs placebo : 9,4%)
- Fatigue (rufinamide : 13,6% vs placebo : 9,0%)
- Somnolence (rufinamide : 11,8% vs placebo : 9,1%)
- Nausées (rufinamide : 11,4% vs placebo : 7,6%)

De plus, des atteintes oculaires (notamment diplopie et vision trouble) ont été observées chez 18,7% des patients ayant reçu au moins une dose de rufinamide.

Le nombre d'événements indésirables graves rapportés a été de 98 chez 78 (6,3%) patients dans le groupe rufinamide et de 28 événements chez 25 (3,9%) patients dans le groupe placebo. Il s'agissait, dans le groupe rufinamide, de troubles généraux, d'affections oculaires et de crises d'épilepsie avec 4 cas d'état de mal épileptique (aucun sous placebo).

Les arrêts de traitements pour événement indésirable ont concerné 7 à 8% des patients dans le groupe rufinamide (les effets indésirables les plus fréquemment en cause étaient les vertiges, la fatigue, les céphalées, les nausées, la diplopie) vs 0 à 4,3% dans le groupe placebo.

Sur les 1.978 patients ayant reçu au moins une dose de rufinamide dans le cadre des essais cliniques réalisés dans le traitement des crises d'épilepsie associées ou non au SLG, 327 événements indésirables graves ont été enregistrés chez 261 (13,2%) patients. Les plus fréquemment rapportés ont été en lien avec l'épilepsie : convulsions (n=43), état de mal épileptique (n=19), grand mal (n=11), crises partielles avec généralisation secondaire (n=8), crises partielles complexes (n=4) et simples (n=1), et crises d'épilepsie non identifiées (n=4). Sont également survenus des cas de pneumonie (n=15) et des vomissements (n=11). Un arrêt de traitement pour événement indésirable a été observé chez 13,1% des patients (fatigue, céphalées, nausées, vertiges, convulsions, diplopie, somnolence, rash et vomissements).

Selon le RCP, sur les plus de 1.900 patients avec différents types d'épilepsie, exposés au rufinamide, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été céphalées, vertiges, fatigue et somnolence. Chez les patients atteints de SLG, la somnolence et les vomissements ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés. L'intensité des effets indésirables était généralement légère à modérée.

Aucun des décès survenus durant les traitements n'a été imputé au rufinamide.

3.2.2. Issue du suivi de pharmacovigilance

Le premier rapport périodique, couvrant la période allant du 16 janvier au 15 juillet 2007, avait permis d'intégrer dans le RCP du produit une mise en garde spéciale suite au raccourcissement de l'espace QTc provoqué par le rufinamide et observé dans une étude portant sur la surveillance de l'espace QT.

Les données du second rapport périodique de pharmacovigilance (16/07/2007 - 15/01/2008) n'ont pas apporté de modification au profil de tolérance du produit. Le nombre de patients exposés au rufinamide dans cette période est estimé à 108.776 patient-jours. Le nombre de patients exposés dans le cadre d'études cliniques est estimé à 37.247 patient-jours. Sur cette période, 19 notifications ont été rapportées dont 5 événements graves.

Par ailleurs, le laboratoire s'est engagé, par l'intermédiaire de la soumission d'un plan de gestion des risques, à surveiller les cas d'état de mal épileptique, d'hypersensibilité, de perte d'appétit et de perte de poids, de coordination anormale, de somnolence, de vertiges, de diplopie et de vision floue, de vomissements, ainsi que la survenue de malformation fœtale, le développement potentiel d'une dyscrasie hématologique sanguine, d'une immunotoxicité, de troubles du développement et de la croissance des enfants et adolescents, d'effets indésirables cognitifs et le risque de suicide.

3.3. Conclusion

L'efficacité du rufinamide, en traitement adjuvant des crises d'épilepsie mal contrôlées, associées au syndrome de Lennox-Gastaut, a été démontrée dans une étude de phase III randomisée en double aveugle contre placebo. Les 139 patients inclus, dont la moyenne d'âge était de 14 ans, devaient avoir été traités par 1 à 3 antiépileptiques à dose fixe pendant au minimum 28 jours consécutifs. Le rufinamide, administré par voie orale pendant 84 jours, a permis une réduction de 32,7% de la fréquence des crises totales par période de 28 jours (vs 11,7% ; $p=0,0015$), une réduction de 42,5% de la fréquence des crises toniques-atoniques par période de 28 jours (vs une augmentation de 1,4% ; $p<0,0001$) et une diminution de la sévérité des crises dans 53,4% des cas (vs 30,6% ; $p=0,0041$). La poursuite de cette étude en ouvert suggère une persistance de l'effet du rufinamide sur la réduction des crises bien que la proportion élevée de patients ayant arrêté prématurément l'étude pour un effet thérapeutique insuffisant (41%) ne permette pas de conclure à l'absence d'accoutumance au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents, possiblement liés au traitement, affectent le système nerveux (céphalées, vertiges, fatigue, somnolence) et la sphère gastro-intestinale (vomissements, nausées). Des atteintes oculaires de type diplopie et vision trouble ont également été observées. Aucune relation effet/dose n'a été identifiée.

Les cas d'état de mal épileptique et de syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques font l'objet d'un suivi particulier de pharmacovigilance, de même que les atteintes hématologiques, les cas d'immunotoxicité, les possibles impacts sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, la fonction endocrine, la puberté.

Le syndrome pouvant débuter dès l'âge de 2 ans, la Commission regrette que les critères d'inclusion n'aient pas prévu des enfants de moins de 4 ans.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le SLG est un des syndromes épileptiques les plus graves de l'enfant, réfractaire aux traitements et fréquemment associé à un retard mental. Le taux de mortalité est d'environ 5%, rarement dû à l'évolution de l'épilepsie elle-même, mais plutôt à des maladies intercurrentes ou à des accidents liés aux crises^{5, 6}.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Intérêt de santé publique :

Malgré sa gravité (forme d'épilepsie très sévère, handicap neurocognitif), le syndrome de Lennox-Gastaut constitue un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où le syndrome de Lennox-Gastaut est responsable d'un handicap important malgré les traitements existants.

Au vu des données cliniques disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, un impact au mieux modéré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des ces enfants est attendu.

Toutefois, compte tenu de la faible fréquence de ce syndrome, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

INOVELON apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients âgés de plus de 4 ans ayant un syndrome de Lennox-Gastaut résistant aux thérapeutiques de première intention.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{7, 8, 9, 10}

Le syndrome de Lennox-Gastaut est caractérisé par une résistance fréquente aux traitements, et en particulier aux antiépileptiques classiques. Le choix de l'antiépileptique le plus approprié est complexe du fait du peu de consensus, d'une possible efficacité d'un antiépileptique sur un type de crise

⁵ Source : www.orpha.net

⁶ Genton P., Dravet C. Lennox-Gastaut syndrome. Chapter 241. Section 10 ; June 14, 2007 :2417-27.

⁷ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

⁸ Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9(4): 353-412.

⁹ Campos-Castello J. Lennox-Gastaut syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, septembre 2004.

¹⁰ Arzimanoglou A., French J., Blume WT. et al. Lennox-Gastaut syndrome : a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurology*, 2009: 8:82-93.

associée à une aggravation d'un autre type de crise, du fréquent recours à la polythérapie augmentant la survenue d'effets indésirables, d'une faible efficacité à long terme.

La prise en charge initiale du syndrome repose sur l'utilisation d'antiépileptiques à large spectre : l'acide valproïque, associé ou non aux benzodiazépines (dont les troubles cognitifs risquent de majorer le trouble intellectuel associé au syndrome), et la lamotrigine (risques cutanés). L'association acide valproïque et lamotrigine est utilisée en deuxième intention (risque accru de toxicité cutanée).

Les patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré une association acide valproïque - lamotrigine bien conduite pourraient bénéficier de l'adjonction du rufinamide qui constitue une alternative thérapeutique supplémentaire utile.

D'autres antiépileptiques peuvent être utilisés en association :

- le topiramate (risque d'anorexie et de troubles cognitifs - n'a pas l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut) ;
- le felbamate (risques de toxicité hématologique, en particulier d'aplasie médullaire, et d'hépatotoxicité sévère) ;
- le lévétiracétam (peu de données - n'a pas l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut).

Pour contrôler les crises toniques et tonico-cloniques avec un risque d'aggravation des autres types de crises : phénytoïne, carbamazépine.

Dans certains cas pour contrôler les absences : éthosuximide.

Les corticostéroïdes et l'hormone corticotrope peuvent être utilisés au cours de la prise en charge initiale ou occasionnellement lors des aggravations électrocliniques.

Les traitements non-médicamenteux du SLG interviennent dans les épilepsies pharmacorésistantes :

- Régime cétogène
- Stimulation du nerf vague : intérêt dans le traitement symptomatique d'une épilepsie avérée, invalidante et pharmacorésistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.
- Chirurgie (callosotomie) : option thérapeutique purement palliative, peu proposée, considérée comme un traitement de sauvetage, justifiée chez les patients réfractaires à toutes les thérapies médicamenteuses.

4.4. Population cible

La prévalence du SLG est estimée à 15 : 100 000¹¹, soit 9 600 cas en France.

La sous-population des patients résistants susceptibles de bénéficier d'un traitement par rufinamide atteindrait selon les experts un maximum de 3 000 patients en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Une forme suspension buvable, nécessaire chez le jeune enfant, est en cours de développement.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.

¹¹ Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies rares. Novembre 2008, n°1 (Accessible sur www.orphanet.fr).