

Décision n° 2022.0116/DC/SEM du 7 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ONTOZRY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ONTOZRY ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité ONTOZRY, reçue le 23 décembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 janvier 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 23 février 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 11 mars et 21 mars 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ONTOZRY, dans l'indication « traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles »,

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes peuvent engager le pronostic vital. La maladie peut par ailleurs entraîner une altération marquée de la qualité de vie et entraîner des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où il n'y a pas de comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication concernée.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant. Les données portant sur l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce (en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles) sont très limitées (données d'ATUc sur un effectif de 2 patients seulement) et aucune étude n'est en cours ou à venir dans cette population spécifique. Les données d'efficacité sont limitées à court terme ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique. Aucune donnée de comparaison de la tolérance du cénobamate par rapport aux autres antiépileptiques n'est disponible. Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire. Ainsi il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance. Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté même s'il peut présenter un bénéfice pour les patients dans ces situations de pharmacorésistance en dernier recours. On note une absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur les trois premiers points.

En revanche, sur le dernier point, le collège considère que le médicament remplit le critère de présomption d'innovation au vu du bénéfice présumé pour certains patients dans des situations, rares, de pharmacorésistance, en dernier recours, et dès lors qu'il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

ONTOZRY 12,5mg, comprimé et 25mg, comprimé pelliculé – Kit d'instauration du traitement

B/28 (CIP : 34009 302 300 3 9)

ONTOZRY 50mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 302 300 4 6)

ONTOZRY 50mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 302 300 5 3)

ONTOZRY 100mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 302 300 6 0)

ONTOZRY 100mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 302 300 8 4)

ONTOZRY 150mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 302 300 9 1)

ONTOZRY 150mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 302 301 0 7)

ONTOZRY 200mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 302 301 2 1)

ONTOZRY 200mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 302 301 4 5)

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 7 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Cénobamate****ONTOZRY, 12,5mg+25mg,
50mg, 100mg, 150mg, 200mg****Comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 30 mars 2022**

- **Epilepsie**
- **Secteurs : ville et hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.	Conclusions de la Commission	14
6.	Informations administratives et réglementaires	15
7.	Annexe	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM des spécialités ONTOZRY comprimés pelliculés (cénobamate) dans l'indication « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, **en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Cette spécialité fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 24 mars 2021 (débutée le 28 mai 2021) dans l'indication concernée par la demande d'accès précoce.

ONTOZRY (cénobamate) a obtenu une AMM par procédure centralisée le 26 mars 2021 dans une indication plus large que celle concernée par la demande d'accès précoce à savoir « chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaires ».

Rappel de l'évaluation de droit commun par la Commission (avis du 8 septembre 2021)

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence dans l'entièreté de l'AMM. Dans son avis du 8 septembre 2021¹, la Commission a rendu **un avis favorable au remboursement de ONTOZRY (cénobamate) dans le périmètre de l'AMM**. La Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et a considéré que ONTOZRY (cénobamate) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

La demande d'autorisation d'accès précoce concerne un périmètre restreint de l'indication AMM de ONTOZRY (cénobamate) : « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, **en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles** ».

Il s'agit d'une indication plus restreinte que l'indication AMM qui prévoit que ce médicament puisse être prescrit pour une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

¹ Avis de la Commission du 8 septembre 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/onto-zry_08092021_avis_ct19275.pdf

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes² et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0‰ chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans³.

La classification des épilepsies de l'*International Against Epilepsy* publiée en 2017⁴ suit un schéma à 3 niveaux : le premier niveau correspond au type de crise, le deuxième niveau au type d'épilepsie et le troisième niveau au syndrome épileptique. L'étiologie doit être recherchée dans la mesure du possible.

Les crises partielles, aujourd'hui appelées focales, sont localisées dans une seule région du cerveau, et n'en affecte qu'une partie. Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies⁵, soit entre 190 000 et 221 000 patients. 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. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes peuvent engager le pronostic vital. La maladie peut par ailleurs entraîner une altération marquée de la qualité de vie et entraîner des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients.

On estime à environ 30 à 40% la fréquence actuelle des épilepsie pharmaco-résistante soit entre 38 000 et 88 400 patients^{6,7}. C'est particulièrement le cas des épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmacorésistance constitue un sur-risque de décès.

S'il est difficile d'estimer la population résistante à l'ensemble des traitements antiépileptiques actuellement disponibles, correspondant à la population faisant l'objet de la présente demande d'autorisation d'accès précoce, celle-ci doit cependant représenter une très faible proportion de patients.

Dans les situations d'échec à l'ensemble des traitements appropriés disponibles (indication de l'accès précoce), la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

² Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

³ Forsgren L, Beghi E, Oun A et al.. The epidemiology of epilepsy in Europe : a systematic review. Eur J Neurol 2005 ;12 :245-53.

⁴ ILAE Classification of the Epilepsies (2017) <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/ilae-classification-of-the-epilepsies-2017>

⁵ Hauser WA et al. , «Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota.,» Mayo Clin Proc, vol. 73 , pp. 576-86, 1996.

⁶ Wilcox K.S, Dixon-Salazar T., Sills G.J et al. Issues related to development of new anti-seizure treatments. Epilepsia. 2013 ; 54 : 24–34.

⁷ L'international League Against Epilepsy définit le terme de pharmacorésistance comme étant l'échec de deux schémas thérapeutiques différents convenablement choisis et utilisés et bien tolérés (que ce soit en mono ou en polythérapie).

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique⁸

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie⁹ associée à une bonne tolérance du traitement, si cela est possible. Si cela n'est pas possible, le traitement médicamenteux vise à réduire le nombre de crises, avec la meilleure qualité de vie possible. La stratégie thérapeutique doit être individualisée, en accord avec le patient et/ou sa famille et/ou son représentant légal, en fonction des caractéristiques du patient (sexe, âge, etc.), du type de crise, du diagnostic syndromique, des médicaments et thérapeutiques existantes, des comorbidités et du mode de vie du patient. Une épilepsie ne justifie pas systématiquement la prescription d'un traitement de fond.

On utilisera en première ligne une monothérapie antiépileptique. Lorsque la première ligne de traitement est insuffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une monothérapie avec une autre molécule doit être instaurée. La période de substitution d'antiépileptique doit être suivie avec attention.

Dans la majorité des cas, il est recommandé d'utiliser une bithérapie antiépileptique lorsque deux monothérapies successives, adaptées au diagnostic de crise ou au diagnostic syndromique et à doses optimales n'ont pas permis un contrôle complet des crises. Si une bithérapie ne permet pas un arrêt complet des crises ou est mal tolérée, il faut choisir le traitement antiépileptique (monothérapie ou bithérapie) ayant permis le meilleur contrôle des crises, tout en ayant une balance efficacité/tolérance satisfaisante⁸.

Les molécules disposant actuellement d'une AMM en association en traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte sont présentées en annexe.

Le patient doit être adressé à un centre expert en cas de pharmacorésistance¹⁰, d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical ou d'épilepsie associée à une maladie rare avérée ou suspectée.

Les recommandations HAS 2020 soulignent que les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des crises focales de l'adulte⁸.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de ONTOZRY (cénobamate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiqués dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce soit « en traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, **en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles** ».

⁸ Haute Autorité de Santé, Recommandations de bonne pratique. Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes ; Octobre 2020 ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes

⁹ La réponse au traitement est définie par l'absence de crise d'épilepsie pendant une durée de trois fois la durée de l'intervalle entre deux crises avant la mise en place du traitement, ou pendant 12 mois (146) (accord d'experts).

¹⁰ Échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie.

4.2.2.1 Médicaments

Au stade de l'échec de tous ces traitements, indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce pour ONTOZRY (cénobamate), il n'existe pas de comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Un traitement neurochirurgical (curatif ou palliatif) peut être proposé aux patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante.

La chirurgie curative consiste en l'exérèse d'un foyer épileptogène cortical, unique, limité et défini. Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante grave et est soumise à de nombreuses conditions. La résection corticale envisagée ne doit pas créer de déficit neurologique ou cognitif inacceptable.

La chirurgie palliative consiste à sectionner les voies de transmission de la propagation de la décharge épileptique (ex : callosotomie, transsection sous piale). Elle s'adresse aux patients ayant une épilepsie généralisée ou une épilepsie partielle non-candidate à la chirurgie curative, ou après échec de la chirurgie de résection.

D'autres approches palliatives visant à diminuer la fréquence des crises font appel à des méthodes de neurostimulation. L'indication d'une stimulation du nerf vague (SNV) est posée avec l'aval du centre expert mais le suivi peut être fait par un neurologue, un neuropédiatre, un médecin formé à l'épileptologie et à l'utilisation de la SNV ou une infirmière clinicienne/infirmière en pratique avancée (IPA) formée, ce qui amplifie le suivi des patients. Elle peut être proposée à certains patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante invalidante et qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie. Les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil-type du patient répondeur.¹¹

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

Ces traitements de recours relèvent de centres experts et sont utilisés en parallèle des traitements antiépileptiques médicamenteux. Ils ne sont par conséquent pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de ONTOZRY (cénobamate) dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce à savoir en situation d'échec à l'ensemble des traitements appropriés.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents à ONTOZRY (cénobamate) en traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans les situations d'échec de tous les traitements appropriés disponibles (indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce).

4.2.3 Traitements appropriés

Au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation et au regard des connaissances médicales avérées, il n'existe pas de traitement approprié à ONTOZRY (cénobamate) en traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans les situations d'échec de tous les traitements appropriés disponibles.

¹¹ HAS. Avis sur les dispositifs médicaux du 22 juin 2021. Sentiva/SentivaDuo Système de stimulation du nerf vague. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3279483/fr/sentiva/-sentiva-duo [accédé le 24/03/2022]

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

La répétition des crises d'épilepsie peut entraîner des conséquences directes à type de traumatisme grave, ou bien entraîner des troubles psychologiques à moyen et à long terme et une altération marquée de la qualité de vie, et a des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients.

Les patients qui sont en échec de l'ensemble des traitements actuellement disponibles présentent des crises d'épilepsie non contrôlées avec une dégradation importante de leur qualité de vie et pouvant engager le pronostic vital.

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ONTOZRY (cénobamate) a obtenu, dans une indication plus large que celle évaluée présentement, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Le cénobamate possède un double mécanisme d'action. C'est un modulateur allostérique positif de sous-types du canal ionique de l'acide γ -aminobutyrique (GABAA), qui ne se lie pas au site de liaison des benzodiazépines. Le cénobamate réduit les décharges neuronales répétitives en améliorant l'inactivation des canaux sodiques et en inhibant la persistance du courant sodique. Le mécanisme d'action précis par lequel le cénobamate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients présentant des crises d'épilepsie focales est inconnu.

ONTOZRY (cénobamate) représente une option de traitement dans le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles.

4.5.2 Données disponibles

L'évaluation de ONTOZRY (cénobamate) repose principalement sur 2 études de phase II multicentriques, randomisées en double aveugle ayant évalué l'efficacité du cénobamate *versus* placebo en traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients adultes atteints d'une épilepsie non contrôlée par des traitements antérieurs :

- 1 étude (C017) de recherche de dose avec une période de traitement de 18 semaines ayant inclus 437 patients ;
- 1 étude (C013) avec une période de traitement de 12 semaines ayant inclus 222 patients.

Ces deux études ont été prolongées de phases de suivi en ouvert sous cénobamate permettant un suivi jusqu'à 6 ans.

4.5.2.1 Efficacité

L'étude C017 a randomisé 437 patients dans 4 groupes (placebo, cénobamate 100 mg/j, cénobamate 200 mg/j et cénobamate 400 mg/j) et l'étude C013 a randomisé 222 patients dans 2 groupes (placebo et cénobamate 200 mg/j).

L'âge médian des patients était entre 37 et 38 ans et environ la moitié des patients (50,6 à 50,9%) étaient de sexe masculin.

Le nombre médian de traitements antiépileptiques antérieurs reçus avant le début de l'étude a été de 3 (min-max : 1 -9) dans l'étude C017, dont 29 à 40 % en ayant reçu > 3 selon la dose évaluée, et non rapporté dans l'étude C013.

Concernant les traitements antiépileptiques concomitants reçus à l'inclusion maintenus à posologie stable au cours de la période de traitement en double aveugle :

- dans l'étude C027 : le nombre médian d'antiépileptiques reçus a été de 2 (min-max : 1-3), dont 20 % à 32 % en ayant reçu 3 selon la dose évaluée.
- dans l'étude C013 : la majorité (86 %) des patients ont reçu 2 à 3 antiépileptiques à l'inclusion parmi lesquels 47,3% traités par 2 AE et 38,7 % traités par 3 AE.

Les principaux traitements reçus à l'inclusion ont été le lévétiracétam, le lamotrigine et la carbamazépine (> 10 %).

Résultats de l'étude C017 : La justification de l'effectif a utilisé le critère de jugement principal demandé par la FDA, critère donc retenu comme critère de jugement principal dans cet avis.

La supériorité du cénobamate par rapport au placebo, en traitement adjuvant a été démontrée sur le critère de jugement principal, défini pour l'évaluation FDA, de réduction de la fréquence des crises focales ajustée sur 28 jours lors de la période d'entretien de 12 semaines par rapport à l'inclusion :

- Cénobamate 200 mg/jour *versus* placebo : réduction relative de **29,5% (p<0,001)**
- Cénobamate 400 mg/jour *versus* placebo : réduction relative de **36% (p<0,001)**
- **Aucune différence statistiquement significative** n'a en revanche été observée **entre le groupe cénobamate 100 mg/j *versus* placebo** sur ce critère de jugement principal.

La proportion de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises focales lors de la phase d'entretien, par rapport à la période d'inclusion a été de :

- **56,1%** dans le groupe cénobamate 200 mg/j *versus* 25,5% dans le groupe placebo (p<0,001)
- **64,2%** dans le groupe cénobamate 400 mg/j *versus* 25,5% dans le groupe placebo (p<0,001)
- **40,2%** dans le groupe cénobamate 100 mg/j *versus* 25,5% dans le groupe placebo (p<0,001)

Résultats de l'étude C013 : La supériorité du cénobamate 200 mg par rapport au placebo, en traitement adjuvant a été démontrée sur la variation de la fréquence des crises focales sur 28 jours entre l'inclusion et la période de traitement de 12 semaines : réduction de 34,1% du nombre médian de crises mensuelles (p<0,001).

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

4.5.2.2 Tolérance

Les données groupées des études cliniques randomisées en double aveugle ont inclus 438 patients

exposés au cénobamate *versus* 217 patients exposés au placebo pendant 12 à 18 semaines de traitement selon l'étude. Le pourcentage de patients présentant un événement indésirable (EI) a été de 64,8% à 90,1% (selon la dose) dans les groupes cénobamate *versus* de 63,3% à 70,4% dans les groupes placebo. Les plus fréquents ont été : une somnolence (de 18,5% à 36,9% dans les groupes cénobamate *versus* de 8,3% à 11,9% dans les groupes placebo), les étourdissements (de 17,6% à 33,3% *versus* de 13,9% à 16,5% respectivement) et la fatigue (de 10,6% à 24,3% *versus* de 6,4% à 8,3%). Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 1,8% à 9,3% dans les groupes cénobamate *versus* de 3,7% à 5,6% dans les groupes placebo respectivement avec comme principaux EI dans le groupe cénobamate : crises d'épilepsie et idées suicidaires (≥ 2 patients).

Les données de tolérance issues des deux phases de suivi en ouvert (n=504 patients inclus avec une exposition médiane au cénobamate de 55 mois) ont rapporté des EI similaires aux études randomisées en double-aveugle avec majoritairement : étourdissement (33,9 %), somnolence (23,6 %) et maux de tête (18,7 %). Un total de 11 patients est décédé au cours de l'étude dont l'imputabilité n'a pas été considérée liée au traitement de l'étude.

A la suite d'observations de 3 cas de DRESS, une étude de phase III de tolérance (C021) non comparative a été mise en place afin d'évaluer l'impact d'un schéma de titration du cénobamate modifié sur le risque de survenue de DRESS en incluant une phase de titration plus lente (augmentation de dose toutes les deux semaines) et une dose d'initiation plus faible (12,5 mg). Ce schéma posologique correspond désormais au schéma validé par l'AMM d'ONTOZRY (cénobamate). Au total, 1339 patients ont été inclus dans cette étude et traités pendant une médiane de 55 mois. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 84,2% (n=1128/1339) avec comme EI les plus fréquemment rapportés : la somnolence (28,1%), les étourdissements (23,6%) et la fatigue (16,6%). Quatre patients sont décédés au cours de l'étude dont la causalité a été considérée non liée au traitement de l'étude ou très improbablement liés. Au cours de cette étude, aucun syndrome de DRESS n'a été identifié.

4.5.2.3 Données issues de l'ATU de cohorte

Une ATU de cohorte a été autorisée par l'ANSM le 24 mars 2021 concernant l'usage dérogatoire de ONTOZRY (cénobamate) dans l'indication suivante, superposable à celle faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce : « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, **en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles** ».

Premier rapport de tolérance sur la période du 25 mai 2021 au 25 novembre 2021 (n=109 patients)

Un premier rapport intermédiaire de l'ATU de cohorte couvrant la période du 25 mai 2021 au 25 novembre 2021 a été fourni par le laboratoire. Le nombre de patients inclus dans cette ATU de cohorte durant la période concernée a été de 109 patients.

Les principaux critères d'inclusion des patients dans l'ATU de cohorte ont été :

- âge de 18 ans ou plus,
- diagnostic de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire présentant une épileptique focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles.

Les patients inclus et traités par ONTOZRY (cénobamate) dans l'ATU de cohorte (n = 109) avaient un âge médian de 36,8 ans (min-max : 18,6 – 82,6 ans). La majorité des patients étaient des hommes

(58%, n = 63). Le délai moyen entre le diagnostic et l'initiation d'ONTOZRY (cénobamate) était d'environ 24 ans (min-max : 5-55 ans).

A la demande d'accès au traitement, sur les 109 patients inclus, 105 (96%) patients présentaient des crises focales avec bilatéralisation tonico-clonique secondaire, 90 (82%) patients présentaient des crises focales avec rupture de contact et 40 (37%) sans rupture de contact avec un signe moteur. Le nombre moyen de jours sans crises au cours du dernier mois avant l'inclusion était de 9,75 jours.

Le nombre médian de traitements antiépileptiques reçus antérieurement était de 8 (min-max : 2-13).

Seuls deux patients avaient reçu l'ensemble des traitements disponibles, correspondant au périmètre de demande de l'autorisation d'accès précoce.

A la date d'analyse du 25 novembre 2021, les données de suivi n'étaient disponibles que pour un peu plus d'un tiers des patients (38/109 patients, 35 %) et ont uniquement concerné la tolérance.

Au total, durant la période concernée par le premier rapport (du 25 mai 2021 au 25 novembre 2021), dix-huit effets indésirables liés au cénobamate ont été rapportés au cours de la période concernée parmi lesquels deux cas considérés comme graves (un cas d'encéphalopathie lié au traitement et un cas de trouble cognitif possiblement lié au traitement). Pour 7 patients un arrêt de traitement a été signalé au cours de la période avec pour causes : 5 arrêts de traitement liés à des effets indésirables, 1 arrêt lié à la progression de la maladie et 1 souhait d'arrêt de traitement par le patient. Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période.

Second rapport d'efficacité sur la période du 25 mai 2021 au 28 février 2022 (n=207 patients)

Après demande auprès du laboratoire, une analyse complémentaire des données d'efficacité actualisées de l'ATU de cohorte sur la période du 25 mai 2021 au 28 février 2022 a été transmise. A cette date d'analyse, 207 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Les données de suivi n'étaient disponibles que pour un tiers des patients (n=67/207 patients) avec deux populations d'analyse distinctes :

- la population « ATU de cohorte » correspondant aux patients directement inclus dans l'ATU de cohorte et étant naïfs de traitement par ONTOZRY (cénobamate) à l'inclusion dans celle-ci (n=54/67, 81 %) ; la durée moyenne sous cénobamate a été de 3 mois dans cette population ; seuls les résultats issus des données de suivi à 3 mois seront présentés, les effectifs à 6 mois étant limités (n= portant sur un faible effectif de patients (n=12)

- la population « ATU nominative vers ATU de cohorte » correspondant aux patients inclus dans l'ATU de cohorte en poursuite d'un traitement par ONTOZRY (cénobamate) dans le cadre d'ATU nominatives (n=13/67, 19 %) ; la durée moyenne sous cénobamate a été de 12 mois dans cette population mais compte-tenu des effectifs limités (n ≤ 7 patients suivis respectivement à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois et plus), les résultats d'efficacité issus de cette population sont difficilement interprétables et ne seront par conséquent pas présentés.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients dans la population « ATU de cohorte » (n=54 patients disposant de données de suivi sur les 207 inclus dans l'ATU de cohorte) n'étaient pas renseignées. Le nombre médian de crises à l'inclusion n'était pas renseigné. A la date d'analyse du 28 février 2022, les principaux résultats d'efficacité rapportés à 3 mois de suivi (n=46) ont été les suivants :

- 5/46 patients (10,9%) étant libres de crises
- 23/46 patients (50 %) ayant une diminution du nombre de crises depuis le début du traitement
- 2/46 patients (4,3 %) ayant une augmentation du nombre de crises depuis le début du traitement
- 13/46 patients (28,3 %) ayant une stabilisation du nombre de crises depuis le début du traitement

– 3/46 patients (6,5 %) dont les données relatives aux crises ont été manquantes

4.5.2.4 Autres données issues de la littérature

Une comparaison indirecte ajustée par métaanalyse en réseau¹² récemment publiée a comparé l'efficacité du cénobamate à 7 autres antiépileptiques dont 4 de troisième génération (brivaracetam, eslicarbazepine acetate, lacosamide, perampanel) et 3 de deuxième génération (lamotrigine, levetiracetam, topiramate) utilisés en traitement adjuvant des crises d'épilepsie focales non contrôlées par au moins un traitement antiépileptique chez l'adulte.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée par deux relecteurs indépendants afin d'identifier les études cliniques d'intérêt, préalable indispensable aux comparaisons indirectes.

Les critères de sélection des études à intégrer dans la méta-analyse ont été les suivants :

- études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo avec une phase d'entretien d'au moins 12 semaines de durée ;
- études ayant inclus des patients adultes atteints de crises focales et dont les crises étaient non contrôlées par au moins un antiépileptique antérieur ;
- études dont au moins un groupe de traitement comprenait un traitement adjuvant avec brivaracetam, acétate d'eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracétam, pérampnéel, topiramate ou cénobamate, ainsi qu'un groupe de traitement avec placebo ;
- études pour lesquelles des analyses d'efficacité sur le critère suivant ont été effectuées : proportion de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises focales ;

Ont été exclues : les études à doses flexibles, les études évaluant une monothérapie, les études dans la population pédiatrique et les études n'ayant pas inclus au moins un centre Américain ou Européen.

Aucune restriction en termes de langue ou année de publication n'a été appliquée.

Les critères de jugement évalués ont été :

- la réponse au traitement durant la phase d'entretien correspondant au pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises dans les populations ITT, ITT modifiée ou per protocole
- la tolérance en termes d'arrêt du traitement du fait d'événements indésirables durant la période d'entretien

La métaanalyse a été réalisée selon la méthode de Bucher, comparant les traitements « deux à deux ». Le cénobamate a été comparé à l'ensemble des 7 traitements antiépileptiques dans le réseau, puis au groupe d'antiépileptiques de 2^{ème} génération (lamotrigine, levetiracetam, topiramate) et au groupe d'AE de troisième génération (brivaracetam, eslicarbazepine acetate, lacosamide, perampanel). Des comparaisons en sous-groupes spécifiques ont également été réalisées selon les doses journalières (toute dose, doses d'entretien journalière recommandées par la *Food and Drug Administration* (FDA), doses journalières maximales et dose journalières minimales selon notamment les informations de prescription américaines).

Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour toutes les comparaisons, choisi pour son caractère conservateur, indépendamment d'une hétérogénéité potentielle entre essais. Les comparaisons inter-groupe/traitement ont été réalisées en utilisant la méthode de Bucher et le test fréquentiste d'hétérogénéité.

¹²Privitera M, Richy F.F, Schabert F Vernon et al. Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures. *Epilepsy Behav.* 2022 ; 126 : 108429. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108429. Epub 2021 Dec 1.

Le risque de biais de chaque étude a été évalué par la grille ad'hoc de la Cochrane sans toutefois que ces résultats ne soient détaillés dans l'article.

Résultats :

Au total, 40 articles ont été sélectionnés parmi lesquels 21 études ont été incluses dans l'analyse dont une étude avec le cénobamate (étude C017). Il est à noter que l'exclusion des études n'ayant pas rapporté le critère de jugement de taux de répondeurs 50 % n'a été quantifié ni en nombre ni en caractéristiques. Le réseau des différents essais n'a par ailleurs pas été décrit dans la publication.

En termes de résultats, il a été suggéré :

- sur le taux de répondeurs 50 % :
 - la supériorité du cénobamate uniquement aux doses d'entretien recommandées par la FDA (OR = 4,2 ; IC_{95%} [2,3 , 7,7]) par rapport à l'ensemble des 7 AE (OR = 2,2 ; IC_{95%} [1,9 ; 2,5])
- sur le taux d'arrêt de traitement pour cause d'EI : une absence de différence (NS) entre le cénobamate et l'ensemble des 7 AE, le groupe poolé d'AE de 3^{ème} génération et le groupe poolé d'AE de 2^{ème} génération indépendamment de la dose évaluée

Discussion

Les résultats de ces comparaisons indirectes sont cependant limités par les principaux éléments suivants :

- la restriction de sélection des études à un nombre sélectionné de 7 antiépileptiques et non à l'ensemble des antiépileptiques de façon exhaustive ; la justification du choix préférentiel de ces molécules n'a par ailleurs pas été rapportée ; à noter également que l'exclusion des études sans centre américains/européens a pu également induire un biais dans la sélection des études,
- seule une étude évaluant le cénobamate (C017) a été incluse dans le réseau, l'étude C013 ayant été exclue pour cause de durée de traitement d'entretien > 12 semaines,
- l'hétérogénéité en termes de caractéristiques des patients et de sévérité associée de l'épilepsie : âge de 32 à 42 ans (reporté pour 19/21 études), durée moyenne de l'épilepsie de 17,5 à 26 ans (reporté pour 17/21 études) et nombre médian de fréquence des crises à l'inclusion de 6,7 à 16,5 crises/28 jours (reporté pour 18/21 études),
- l'hétérogénéité en termes de durée de la phase d'entretien au cours des études (de 12 pour 13/21 études (62 %) jusqu'à 20 semaines) ; à noter par ailleurs que pour 1/21 études, il s'agissait de la durée de traitement évaluée (titration + entretien) et non de la phase d'entretien uniquement,
- l'estimation groupée de l'efficacité des comparateurs contre placebo a été réalisée à partir d'effets souvent non significatifs (pour 28 des 49 comparaisons 2 à 2) et imprécis avec larges intervalles de confiance, même si les estimations ponctuelles sont toutes dans le même sens,
- aucune comparaison en termes de taux de patients libres de crises (répondeurs 100 %), critère de jugement clinique d'intérêt, n'est disponible celui-ci n'ayant pas été évalué

Au total, cette méta-analyse apportent un niveau de preuve faible quant à l'efficacité relative du cénobamate comparativement aux autres traitements antiépileptiques disponibles, eux-mêmes hétérogènes en termes d'efficacité, en traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée.

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement de ONTOZRY (cénobamate) comporte une étude en cours :

Etude	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
NCT03678753	Etude randomisée, en double-aveugle, comparative <i>versus</i> placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du cénobamate en association dans les crises d'épilepsie primaire généralisées tonico-cloniques .	2022

Aucune étude n'est en cours ou à venir dans cette population spécifique (en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles).

4.5.4 Conclusion

La supériorité du cénobamate par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, a été démontrée dans 2 études randomisées en double aveugle dans un contexte de pharmacorésistance en termes de réduction de la fréquence des crises partielles ajustée sur 28 jours à 18 semaines et à 12 semaines (selon l'étude) avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo (réduction significative de 30 à 36 % selon la dose de 200 mg/j à 400 mg/j, mais non significative pour la dose de 100 mg/j).

Pour autant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont été réalisées *versus* placebo dans un contexte où les patients avaient reçu un nombre médian de 3 AE (min-max : 1-9) AE antérieurs et de 2 AE (min-max : 1-3) concomitants et où des comparateurs actifs étaient disponibles ; cette population n'est par ailleurs pas superposable à la population concernée par la demande d'accès précoce à savoir dans les situations d'échec à l'ensemble des traitements appropriés disponibles,
- les données d'efficacité sont limitées à court terme (analyse principale à 12 et 18 semaines), ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique,
- aucune donnée de comparaison de la tolérance du cénobamate par rapport aux autres antiépileptiques n'est disponible,
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire.

Les données issues de l'ATU de cohorte ont été recueillies uniquement chez un faible pourcentage des patients de l'ATU (23% des patients inclus, n=46/201 patients). Sur ces 46 patients ayant reçu un nombre médian de 8 traitements antérieurs, 23 ont rapporté une diminution du nombre de crises et 5 ont été libres de crises, le tout sur une faible durée de suivi de 3 mois. Aucune conclusion ne peut en être tirée.

Les données d'efficacité et de tolérance sont très limitées dans la population correspondant à la demande faite par l'accès précoce (en échec à l'ensemble des traitements appropriés disponibles), indication peu souvent identifiée dans la pratique clinique, un bénéfice de ONTOZRY (cénobamate) est attendu pour les patients dans ces situations de pharmacorésistance en dernier recours.

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie) et de tolérance
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, ONTOZRY (cénobamate) n'est pas susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitements appropriés dans les situations d'échec à l'ensemble des traitements appropriés disponibles (indication de l'accès précoce)
- ➔ ONTOZRY (cenobamate), dans l'indication considérée, n'est susceptible pas d'être innovant. Les données portant sur l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce (en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles) sont très limitées (données d'ATU sur un effectif de 2 patients) et aucune étude n'est en cours dans cette population spécifique. Le plan de développement n'est pas adapté.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de ONTOZRY (cénobamate) dans l'indication « Traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 07/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 30/03/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ONTOZRY 12,5mg, comprimé et 25mg, comprimé pelliculé – Kit d'instauration du traitement B/28 (CIP : 34009 302 300 3 9) ONTOZRY 50mg, comprimé pelliculé B/14 (CIP : 34009 302 300 4 6) ONTOZRY 50mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 302 300 5 3) ONTOZRY 100mg, comprimé pelliculé B/14 (CIP : 34009 302 300 6 0) ONTOZRY 100mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 302 300 8 4) ONTOZRY 150mg, comprimé pelliculé B/14 (CIP : 34009 302 300 9 1) ONTOZRY 150mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 302 301 0 7) ONTOZRY 200mg, comprimé pelliculé B/14 (CIP : 34009 302 301 2 1) ONTOZRY 200mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 302 301 4 5)
Demandeur	PHARMABLUE
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure d'octroi) : 26/03/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	N03AX25 Cénobamate

7. Annexe

Les molécules indiquées en association pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire sont présentées dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antiépileptiques indiqués uniquement en association dans le traitement des crises partielles						
BRIVIACT (brivaracétam) UCB Pharma SA	Non	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.	20/07/2016 (Inscription)	Important	Prenant en compte : - la démonstration de l'efficacité du brivaracétam versus placebo et l'absence de démonstration robuste de son efficacité versus les autres antiépileptiques, - la quantité d'effet modérée sur la réduction du nombre de crises partielles, - l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo, la Commission considère que BRIVIACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiépileptiques.	Oui
FYCOMPA (pérampanel) Eisai	Non	« En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie. [...] »	24/07/2013 (Inscription) 15/05/2019 (RI)	Important	ASMR V 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.	Oui
GABITRIL (tiagabine) Teva Pharma	Non	Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans. Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres	20/01/2016 (RI)	Modéré	Sans objet. (avis du 23/10/1996 : ASMR IV)	Oui

		antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.				
LIKOZAM (clobazam) Advicenne	Non	En association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence)	21/09/2016	Important	Cependant, compte tenu de : - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.	Oui
LYRICA et ses génériques (prégabaline) Pfizer	Non	Chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire	16/03/2005 (Inscription) 03/05/2017 (RI)	Important	ASMR V par rapport à NEURONTIN et aux autres antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des épilepsies partielles	Oui
SABRIL (vigabatrine) Sanofi-Aventis	Non	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.	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
URBANYL (clobazam) Sanofi-Aventis	Non	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans : Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire [...]	20/05/2015 et 07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

Antiépileptiques indiqués en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles

APAROXAL (phénobarbital) Pierre Fabre	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire	19/10/2011 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEPAKINE DEPAKINE CHRONO MICROPAKINE LP et génériques (valproate de sodium) Sanofi-Aventis	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) Primius Lab	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] -Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
EPITOMAX et génériques (topiramate) Janssen-Cilag	Non	En monothérapie après échec d'un traitement antérieur ou 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 [...].	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
GARDENAL (phénobarbital) Sanofi	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique [...]	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

		Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire				
KANEURON (phénobarbital) Serb	Non		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
KEPPRA et génériques (lévétiracétam) UCB Pharma	Non	En association : - Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois* présentant une épilepsie ; [...]	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LAMICTAL et génériques (lamotrigine) GlaxoSmithKline	Non	Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus : Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
MYSOLINE (primidone) Serb	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet	Oui
NEURONTIN et ses génériques (gabapentine) Pfizer	Non	En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1). En monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet.	Oui

TEGRETOL et génériques (carbamazépine) Novartis Pharma	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TRILEPTAL et ses génériques (oxcarbazépine) Novartis Pharma	Non	Dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. - En monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
RIVOTRIL (Clonazépan) Roche	Non	Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique [...] - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VIMPAT (lacosamide) UCB Pharma	Non	« 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. [...] »	04/03/2009 (Inscription) 22/07/2015 (RI)	Important	ASMR V par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients).	Oui
ZEBINIX (eslicarbazépine) Eisai	Non	En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire	22/09/2010 (Inscription) 08/02/2017 (RI)	Important	Compte tenu de l'absence de données comparatives avec d'autres antiépileptiques et des résultats observés dans les études, la Commission de la transparence considère que ZEBINIX, utilisé en association à d'autres antiépileptiques, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	Oui

ZONEGRAN et ses génériques (Zonisamide) Eisai	Non	En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.	16/11/2005 (Inscription) 19/07/2017 (RI)	Important	Adultes (avis CT du 16/11/2005) ZONEGRAN est un moyen thérapeutique supplémentaire, en association à d'autres antiépileptiques, mais n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, compte tenu des données présentées dans le dossier.	Oui
---	-----	---	---	-----------	--	-----

*classe pharmaco-thérapeutique