



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juin 2007

DIACOMIT 250 mg, gélule-pilulier (PP)

B/ 60 (CIP : 378 322-1)

DIACOMIT 500 mg, gélule-pilulier (PP)

B/ 60 (CIP : 378 325-0)

DIACOMIT 250 mg, poudre pour solution buvable en sachet

B/ 60 (CIP : 378 329-6)

DIACOMIT 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet

B/ 60 (CIP : 378 332-7)

Laboratoires BIOCODEX

Stiripentol

Code ATC : N03AX17

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin.

Date de l'AMM conditionnelle (EMA) : 4 janvier 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Stiripentol

1.2. Originalité

Le stiripentol est un alcool allylique, non relié structurellement aux autres antiépileptiques.

1.3. Indication

DIACOMIT est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlés par l'association valproate de sodium/clobazam.

1.4. Posologie (cf RCP)

DIACOMIT doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuro-pédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant. La dose est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel. La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

L'instauration du traitement en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose pendant trois jours jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour. Cette dose est recommandée sur la base des données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de DIACOMIT.

Aucune donnée clinique ne permet d'affirmer sa sécurité d'emploi à une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg/jour.

Aucune donnée clinique ne permet de recommander l'utilisation de DIACOMIT en monothérapie dans le traitement du syndrome de Dravet.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés à DIACOMIT

Malgré l'absence de données pharmacologiques exhaustives sur des interactions médicamenteuses potentielles, les recommandations suivantes concernant la modification de la posologie des autres antiépileptiques associés à DIACOMIT sont données sur la base de l'expérience clinique :

- Clobazam

Lors des études pivots, la dose de clobazam au moment de l'instauration de DIACOMIT était de 0,5 mg/kg/jour administrée habituellement en deux prises par jour. Cette dose quotidienne a été réduite de 25% par semaine en cas d'effets indésirables ou de signes cliniques de surdosage en clobazam (sommolence, hypotonie et irritabilité chez les jeunes enfants). L'administration conjointe de DIACOMIT chez des enfants atteints d'un syndrome de Dravet a augmenté d'environ deux ou trois fois la concentration plasmatique du clobazam et d'environ cinq fois celle du norclobazam.

- Valproate de sodium

Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre DIACOMIT et le valproate de sodium est considéré comme modéré. De ce fait, aucune modification de la posologie du valproate de sodium ne devrait être nécessaire en cas d'association de DIACOMIT, sauf pour des raisons de tolérance clinique. Lors des études pivots, la dose quotidienne de valproate de sodium a été réduite d'environ 30% par semaine en cas d'effets indésirables digestifs tels qu'une anorexie et une perte de poids.

Effet de la formulation

La bio équivalence entre les formulations gélule et poudre pour suspension buvable n'a pas été établie. Une surveillance clinique est recommandée en cas de passage d'une formulation de stiripentol à une autre.

Enfants âgés de moins de trois ans

Les études pivots ont été réalisées chez des enfants âgés de trois ans et plus, atteints d'une EMSN. La décision clinique d'administrer DIACOMIT chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels. Chez ces enfants plus jeunes, un traitement d'appoint par DIACOMIT ne doit être instauré qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN. Les données sur l'administration de DIACOMIT chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées.

1.5 Propriétés pharmacodynamiques (cf RCP)

Le DIACOMIT paraît augmenter les concentrations cérébrales de l'acide gamma- aminobutyrique (GABA). Ce phénomène semble dû à l'inhibition du captage du GABA dans les synaptosomes et/ou celle de la GABA- transaminase. Des études ont également montré que le DIACOMIT augmentait la transmission médiée par le récepteur GABA-A dans l'hippocampe du rat immature et augmentait la durée moyenne (mais non la fréquence) des canaux chlorures de ce même récepteur par un mécanisme similaire à celui des barbituriques.

En raison d'interactions pharmacocinétiques, le stiripentol potentialise l'effet d'autres anticonvulsivants tels que carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital et de nombreuses benzodiazépines. Le second effet du stiripentol est principalement basé sur une inhibition de plusieurs iso enzymes du CYP450, notamment 3A4 et 2C19, intervenant dans le métabolisme hépatique des autres antiépileptiques.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

ATC 2007 :

- N : Système nerveux
- N03 : Antiépileptiques
- N03A : Antiépileptiques
- N03AX : Autres antiépileptiques
- N03AX17 : Stiripentol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucune autre spécialité n'est spécifiquement indiquée dans le traitement des convulsions tonico cloniques généralisées chez des patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN).

Le valproate de sodium (DEPAKINE) et le clobazam (URBANYL) sont traditionnellement utilisés dans l'EMSN. Ces spécialités ont une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des crises partielles ou généralisées de l'adulte et de l'enfant.

DEPAKINE est également indiqué chez l'enfant dans la « prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines ».

Antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des crises généralisées, dont les crises tonico cloniques :

- acide valproïque DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable, DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP et DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable IV (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- clonazepam RIVOTRIL 2 mg comprimés quadrisécables, RIVOTRIL solution buvable 2,5 mg/ml (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- clobazam URBANYL 10 mg comprimé sécable et URBANYL 20 mg comprimés (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- topiramate EPITOMAX 15 mg et 25 mg gélule, EPITOMAX 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg comprimés (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)

Selon certaines publications^{1,2} et avis d'experts, la plupart des autres médicaments antiépileptiques tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, vigabatrine, lamotrigine sont inefficaces et peuvent aggraver la fréquence des crises et l'évolution des patients atteints d'EMSN.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- deux études comparatives de phase III, valproate de sodium et clobazam associés au stiripentol ou au placebo, dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) : STICLO France et STICLO Italie, à l'origine de l'AMM conditionnelle européenne.
- l'analyse du rapport périodique de synthèse de pharmacovigilance dans le cadre de l'ATU de cohorte (250 patients) et de l'ATU nominative.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude STICLO France³

Cette étude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance du stiripentol associé au clobazam et au valproate de sodium, pendant 2 mois, chez 42 patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson. Les patients étaient âgés de 3 à 18 ans, avec une EMSN ayant débuté avant l'âge de 1 an et au moins 4 crises cloniques ou tonico cloniques généralisées par mois.

Après une phase initiale de traitement par valproate de sodium⁴ /clobazam⁵ pendant 1 mois, les patients ont reçu pendant 2 mois :

- groupe stiripentol (n = 22) : valproate de sodium (30 mg/kg/j) /clobazam (0,5 mg/kg/j, posologie maximale 20mg/j) et stiripentol, 50 mg/kg/j en 2 ou 3 prises par jour (gélules à 500mg et à 250mg).
- groupe placebo (n = 20) : valproate de sodium (30 mg/kg/j)/clobazam (0,5 mg/kg/j posologie maximale 20mg/kg) et placebo en 2 ou 3 prises par jour (gélules placebo/500mg et 250mg). Les patients recevaient du progabide ou du diazepam (intra rectal) si nécessaire.

1 DRAVET C et al, severe myoclonic epilepsy on infancy : Dravet Syndrome Adv Neurol 2005; 95 : 71-102

2 SANKAR R. et al, treatment of myoclonic epilepsies in infancy and early childhood Adv. Neurol., 2005, 95: 289-298

3 réalisée entre octobre 1996 et août 1998, CHIRON C., et al , stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome dedicated trial – The Lancet, 2000, November, 356 (9242): 1638-1642 et rapport d'étude

4 Amendement au protocole (après le 20 ème patient inclus) : dans la 1 ère version du protocole, le valproate de sodium devait être donné à 20 mg/kg/j avant l'entrée dans l'essai et diminué à 15 mg/kg/j (maxi 1000 mg/j) au début de la ligne de base. La diminution relativement rapide des posologies ayant entraîné des crises chez certains patients, une diminution moindre du valproate de sodium a été réalisée : en période de ligne de base, si les patients recevaient une dose de valproate de sodium supérieure à 30 mg/kg/j, une diminution à 30 mg/kg/j était essayée. En cas d'échec, le patient était laissé à la dose antérieure .

5 maxima : 20 mg/j

Critère de jugement principal :

- nombre de patients répondeurs (succès) dont le nombre de crises cloniques ou tonico cloniques pendant le deuxième mois a diminué d'au moins 50% par rapport au nombre de crises pendant la phase initiale.

Principaux critères secondaires d'efficacité :

- nombre de patients dont le nombre de crises cloniques ou tonico cloniques a diminué d'au moins 50% pendant le dernier mois de la période comparative (rapporté à 30 j) (par rapport au nombre de crises pendant la phase initiale, rapporté à 30 jours)

-nombre de crises pendant la période de comparaison (premier et deuxième mois pris séparément) rapporté au nombre de crises durant la phase initiale.

Dosage des médicaments : la concentration plasmatique des médicaments antiépileptiques était mesurée 1 semaine avant l'inclusion définitive et 1 semaine avant la fin de la période de comparaison, c'est à dire après 7 semaines de traitement.

Résultats :

L'âge des patients inclus était de 9.4 ± 4.0 ans (mini 3.0, maxi 16.7) dans le groupe stiripentol et de 9.3 ± 4.9 ans (mini 3.2, maxi 20.7) dans le groupe placebo. Le nombre moyen de crises tonico cloniques pendant la phase initiale (1 mois) était de 17.9 ± 17.3 (extrêmes 3.9-72.9) dans le groupe stiripentol et de 18.5 ± 17.0 (extrêmes 4.1-76.2) dans le groupe placebo.

Pendant la phase initiale, le recours au diazépam a été nécessaire chez 4/22 patients du groupe stiripentol et 7/20 patients du groupe placebo.

Critère principal : le nombre de patients répondeurs a été significativement plus important dans le groupe stiripentol (15/21) que dans le groupe placebo (1/20) ($p < 0.0001$).

Critères secondaires :

-Variation du nombre de crises tonico cloniques entre la phase initiale et la fin du 2^{ème} mois

	Stiripentol (n = 20) *	Placebo (n = 16) *	Chi 2
Absence de crise	9	0	p< 0,01
Diminution >50% < 100%	6	1	
Diminution <50%	3	5	
Augmentation <50%	2	8	
Augmentation >50%	0	2	

*calculés chez les patients ayant terminé l'étude. Les patients ayant interrompu le traitement n'ont pas été pris en compte : 1 dans le groupe stiripentol , 4 dans le groupe placebo

Neuf patients du groupe stiripentol n'ont pas eu de crises tonico cloniques pendant les deux mois de traitement contre aucun patient du groupe placebo ($p = 0.0013$) .

-Nombre de crises tonico cloniques et variation par rapport à la phase initiale

	Stiripentol	placebo	p (Mann et Whitney)
<i>Phase initiale (rapportée à 30 jours)</i>	N =21	N =20	
Nombre de crises tonico cloniques $\pm$ DS	17.9 ± 17.3	18.5 ± 17.0	NS
<i>premier mois</i>			
Nombre de crises tonico cloniques $\pm$ DS	2.72 ± 4.06	23.82 ± 36.55	< 0,001
Taux de variation/ phase initiale	Diminution de $83.2 \% \pm 28.0$	Augmentation de $11.3 \% \pm 54.7$	< 0,001
<i>deuxième mois</i>	N =20*	N =16*	
Nombre de crises tonico cloniques $\pm$ DS	5.15 ± 7.73	13.80 ± 7.33	<0,002
Taux de variation/ phase initiale	Diminution de $68.6 \% \pm 41.9$	Augmentation de $7.37 \% \pm 37.64$	<0,002

* calculés chez les patients ayant terminé l'étude. Les patients ayant interrompu le traitement n'ont pas été pris en compte. 1 dans le groupe stiripentol et 4 dans le groupe placebo

Un nombre de crises moins important pendant le premier et le deuxième mois par rapport à la phase initiale a été observé dans le groupe stiripentol.

Posologies et dosage des médicaments : la posologie moyenne de stiripentol pendant la période de comparaison a été de 49 ± 3 mg/kg/j (45-51) et la moyenne des concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre de 10 ± 3.6 mg/l (6,0-18.8).

Dans le groupe stiripentol, malgré une diminution des doses de clobazam administrées (baisse de la posologie moyenne de 0.50 ± 0.16 mg/kg/j à 0.38 ± 0.10 mg/kg/j), une augmentation significative des concentrations plasmatiques minimales⁶ de clobazam et norclobazam ($p < 0.001$) et une diminution de celle d'hydroxy norclobazam ($p < 0.001$) ont été observées après 7 semaines de traitement par stiripentol associé au valproate de sodium et au clobazam. Une augmentation de la concentration plasmatique minimale de valproate de sodium a également été observée ($p < 0.05$).

Il ne peut donc être exclu que la meilleure efficacité observée sur les crises soit la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés notamment, du clobazam.

3.1.2 Etude STICLO Italie⁷

Il s'agit d'une étude complémentaire dont le protocole est identique à celui de l'étude STICLO France. Vingt trois patients âgés de 3 à 18 ans, atteints d'EMSN ayant débuté avant l'âge de 1 an et ayant au moins 4 crises cloniques ou tonico cloniques par mois ont été inclus et traités par valproate de sodium et clobazam, associés au stiripentol (N=12) ou au placebo (N=11).

Résultats :

L'âge moyen des patients inclus était de 9.2 ± 3.6 ans (mini 3.7, maxi 15.5) dans le groupe stiripentol et de 8.7 ± 4.4 ans (mini 3.5, maxi 18.9) dans le groupe placebo. Le nombre moyen de crises tonico cloniques pendant la phase initiale (1 mois) était de 33.6 ± 28.2 (extrêmes 2.14-86.1) dans le groupe stiripentol et de 27.4 ± 28.6 (extrêmes 3.75-101) dans le groupe placebo.

Critère principal : le nombre de patients répondeurs avec une diminution de nombre de crises tonico cloniques d'au moins 50% pendant le deuxième mois par rapport à la phase initiale, a été significativement plus important dans le groupe stiripentol (8/12) que dans le groupe placebo (1/11) ($p = 0,009$).

Critères secondaires :

-Variation du nombre de crises tonico cloniques entre la phase initiale et la fin du 2^{ème} mois

	Stiripentol (n = 11) *	Placebo (n = 9) *	Chi 2
Absence de crise	3	0	p=0.05
Diminution >50% < 100%	5	1	
Diminution <50%	3	7	
Augmentation <50%	0	0	
Augmentation >50%	0	1	

*calculés chez les patients ayant terminé l'étude. Les patients ayant interrompu le traitement n'ont pas été pris en compte : 1 dans le groupe stiripentol et 2 dans le groupe placebo.

Trois patients du groupe stiripentol n'ont pas eu de crise tonico clonique pendant les deux mois de traitement contre aucun patient du groupe placebo.

6 Valeurs de concentrations plasmatiques en mg/l normalisées en fonction de la posologie en mg/kg reçue par chaque patient.

7 réalisée entre avril 1999 et octobre 2000 , citée dans CHIRON C. Stiripentol ; Neurotherapeutics, 2007, Vol. 4 (1): 123-125 et rapport d'étude

-Nombre de crises tonico cloniques et variation par rapport à la phase initiale

	stiripentol	placebo	p (Mann et Whitney)
<i>Phase initiale (rapportée à 30 jours)</i>	N=12	N=11	
Nombre de crises tonico cloniques $\pm$ DS	33.6 $\pm$ 28.2	27.4 $\pm$ 28.6	NS
<i>premier mois</i>			
Nombre de crises tonico cloniques $\pm$ DS	4.7 $\pm$ 7.3	29.0 $\pm$ 35.6	=0.0003
Taux de variation / phase initiale	Diminution de 89.5 % $\pm$ 15.7	Augmentation de 5.5 % $\pm$ 55.4	< 0,05
<i>deuxième mois</i>	N=11*	N=9*	
Nombre de crises tonico cloniques $\pm$ DS	9.8 $\pm$ 10.0	16.7 $\pm$ 11.3	NS
Taux de variation / phase initiale	Diminution de -74.3 % $\pm$ 26.3	Diminution de -12.7% $\pm$ 61.9	NS

* calculés chez les patients ayant terminé l'étude. Les patients ayant interrompu le traitement n'ont pas été pris en compte : 1 dans le groupe stiripentol et 2 dans le groupe placebo.

Un nombre de crises moins important a été observé pendant le premier mois par rapport à la phase initiale dans le groupe stiripentol. Cette différence avec le groupe placebo n'a pas été confirmée le deuxième mois.

Posologies et dosage des médicaments : la posologie moyenne de stiripentol a été de 50.6 $\pm$ 4.2 mg/kg/j (43.1-58.3) et la moyenne des concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre du stiripentol de 10.2 $\pm$ 2.98 mg/l (5,70-14.0) après 7 semaines de traitement.

Malgré une diminution des doses de clobazam administrées, la concentration de norclobazam après 7 semaines de traitement a augmenté dans le groupe stiripentol.

Il ne peut être exclu que l'efficacité sur les crises soit la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés, notamment du clobazam.

3.2. Tolérance

3.2.1 Etudes STICLO

Etude STICLO France :

Arrêts de traitements : 1 état de mal dans le groupe stiripentol, 1 état de mal, 2 cas d' absences d'amélioration et un cas de somnolence/déficit moteur dans le groupe placebo ont conduit à un arrêt de traitement.

Evénements indésirables : au moins un événement indésirable a été signalé chez les 21 patients du groupe stiripentol versus 5/20 du groupe placebo avec, notamment, un plus grand nombre d'événements concernant le système nerveux central [19 dans le groupe stiripentol versus 5 dans le groupe placebo].

Les principaux effets indésirables observés ont été :

-dans le groupe stiripentol, des troubles du système nerveux central : somnolences (15), hyperexcitabilité (5), agressivité (3), ataxie (3), tremblements (3), insomnie/cauchemars (2), hypotonie (2), dysarthrie (2) et des troubles digestifs : perte d'appétit (7), perte de poids (6), prise de poids (5), douleurs abdominales (2), nausées/vomissements (2).

Ont également été signalées des neutropénies (3), des thrombopénies (2) et une éosinophilie.

-dans le groupe placebo, les principaux événements rapportés ont été la prise de poids (4) et la somnolence (2).

La réduction de la posologie du clobazam et/ou du valproate de sodium s'est accompagnée d'une disparition ou d'une régression des effets indésirables chez 6 patients sur 11 du groupe stiripentol (pas d'amélioration : 2 cas, information non disponible : 3 cas) et 1 sur 3 du groupe placebo (information non disponible : 2 cas).

Etude STICLO Italie :

Arrêts de traitements : 1 cas de somnolence et de troubles de l'équilibre dans le groupe stiripentol, 1 cas d'aggravation et 1 cas d'absence d'amélioration dans le groupe placebo ont conduit à un arrêt de traitement.

Evénements indésirables : au moins un événement indésirable a été signalé chez 9 patients du groupe stiripentol et 2 du groupe placebo. Les événements observés ont été principalement :

-dans le groupe stiripentol : des troubles du système nerveux central : somnolence (7), hypotonie (3), hyperexcitabilité/agitation (2), irritabilité (2), ataxie (1), hyperkinésie (1), troubles de l'équilibre (1) et des troubles digestifs : perte d'appétit (6), perte de poids (2), nausées, vomissements (3) douleur abdominale (1), sialorrhée (2)
-dans le groupe placebo : ataxie (2), hyperkinésie (2), hyperexcitabilité (1), irritabilité (1), somnolence (1), perte d'appétit (1), tremblements (1).

3.2.2 ATU

Rapport périodique de synthèse sur les 250 cas de l'ATU de cohorte

Quarante et un patients de l'ATU de cohorte ont rapporté au moins un effet indésirable dont 15 un effet grave : morts subites non liées au produit (4), crises répétées (2), état de mal généralisé (1), atteintes hépatiques (3), anorexies (3), pertes de poids (2) détériorations de l'état général (2), somnolences (3), et agressivité (1).

Chez 13 patients, le traitement par DIACOMIT a été interrompu pour l'une des raisons suivantes : décès non liés au traitement (4), mauvaise tolérance (5), inefficacité (2), changement de stratégie thérapeutique (1) ou erreur de diagnostic (1).

ATU individuelles : 1 cas de somnolence et de trouble de l'équilibre et 1 cas d'œdème généralisé liés à l'utilisation de DIACOMIT ont été signalés.

3.2.3 RCP

Les événements indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ou fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$) décrits avec DIACOMIT sont les suivants :

- affections psychiatriques et du système nerveux : insomnie, agressivité, irritabilité, troubles du comportement, comportement opposant, hyperexcitabilité, troubles du sommeil, somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie, hyperkinésie.
- troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids (particulièrement en association avec le valproate de sodium).
- affections hématologiques : neutropénie. Une neutropénie persistante sévère disparaît habituellement de façon spontanée après l'arrêt de DIACOMIT.
- nausées, vomissements
- augmentation des gamma GT (notamment en cas d'association à la carbamazépine et au valproate de sodium).

De nombreux effets indésirables mentionnés ci-dessus sont souvent dus à une augmentation des concentrations plasmatiques d'autres anti convulsivants et peuvent régresser à la suite d'une réduction de la dose de ces produits.

Un plan de gestion de risque européen a été mis en place pour le suivi notamment des troubles gastro intestinaux, neurologiques, des neutropénies, du potentiel hépatotoxique, de l'impact sur le développement psychomoteur.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de DIACOMIT ont été évaluées en association au valproate de sodium et au clobazam dans deux études de phase III versus placebo chez des patients de plus de 3 ans atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, insuffisamment contrôlés par l'association valproate de sodium/clobazam.

Le nombre de patients répondeurs (diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises tonico cloniques généralisées) à DIACOMIT associé à valproate de sodium/clobazam a été de 15 sur 21 dans l'étude STICLO France et de 8 sur 12 dans l'étude STICLO Italie.

La Commission de la Transparence ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance à long terme⁸ du DIACOMIT associé au clobazam et au valproate de sodium. L'impact du traitement sur le développement psychomoteur ne peut donc être évalué.

⁸ Guidelines CHMP : au moins 12 semaines.

Des données d'efficacité et de tolérance comparant DIACOMIT à un autre traitement associé au valproate de sodium et au clobazam ne sont pas disponibles à ce jour.

De même, DIACOMIT en monothérapie ou associé à d'autres antiépileptiques que la combinaison valproate de sodium et clobazam n'a pas été évalué dans l'EMSN.

Les principaux événements indésirables observés sous DIACOMIT associé au valproate de sodium et au clobazam concernent le système nerveux central : somnolence, troubles du comportement (hyperexcitabilité, agressivité, irritabilité), troubles neurologiques (ataxie, tremblements, hypotonie, dysarthrie) et le système digestif : perte d'appétit, perte ou gain de poids, douleur abdominale, nausées, vomissements.

Compte tenu du protocole des études disponibles, avec des concentrations d'acide valproïque et de clobazam non strictement identiques dans les deux groupes, il ne peut être exclu que l'efficacité sur les crises soit la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés, notamment du clobazam. Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des résultats évaluant DIACOMIT versus placebo, associés au valproate de sodium et clobazam pendant 12 semaines aux doses maximales tolérées, chez des patients de 6 mois à 15 ans atteints d'une EMSN, sont attendus (2nd semestre 2009).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson⁹ est une forme d'épilepsie rare et grave de l'enfant, qui débute dès la première année de vie et dont les crises convulsives sont difficilement contrôlées par les antiépileptiques actuellement disponibles.

L'EMSN est à l'origine d'un retard important du développement psychomoteur et d'une dégradation marquée de la qualité de vie¹⁰.

DIACOMIT associé au valproate de sodium et au clobazam lorsque les convulsions tonico-cloniques généralisées sont insuffisamment contrôlées par cette association est un traitement à visée symptomatique.

DIACOMIT est un traitement de dernière ligne.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant aucune d'entre elles n'est spécifiquement indiqué dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson.

Intérêt de santé publique

Le fardeau correspondant aux patients souffrant de convulsions tonico-cloniques généralisées dans le cadre d'une EMSN est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Dans la mesure où l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson est une maladie rare à l'origine d'handicap important et contre laquelle on ne dispose que de possibilités thérapeutiques limitées et insuffisantes, on peut considérer qu'il existe un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (absence de comparaison directe, durée très limitée des études ne permettant pas d'estimer l'impact sur le développement psychomoteur, faiblesse des effectifs) et des données attendues¹¹, l'impact en termes de morbidité et de qualité de vie qui pourrait être attendu de cette spécialité ne peut être quantifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DIACOMIT dans cette indication.

Le service médical rendu par DIACOMIT est important.

9 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 30 (4), 389-399, 1989

10 Pronostic sévère avec un taux de mortalité par mort subite ou accidentelle évalué à 16%, (Dravet 2002, Guerrini 2006)

11 AMM conditionnelle : attente des résultats d'une étude clinique contrôlée du stiripentol associé au clobazam + valproate de sodium aux doses maximales tolérées (2nd semestre 2009) pour s'assurer de «l'efficacité propre» du stiripentol

4.2. Amélioration du service médical rendu

DIACOMIT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson lorsque l'association du valproate de sodium-clobazam ne permet pas un contrôle satisfaisant.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson est caractérisée par l'apparition de convulsions prolongées réfractaires, dans la première année de vie, sous forme de crises généralisées ou unilatérales, alternant le plus souvent d'un côté ou de l'autre, cloniques ou tonico cloniques. Les premières crises sont souvent déclenchées par une fièvre, une infection ou une vaccination et ressemblent à des convulsions fébriles très précoces. Puis, les crises convulsives deviennent plus fréquentes au cours des deux premières années de la maladie et restent facilement déclenchées par la fièvre ou la lumière. Lors des épisodes fébriles, les crises sont souvent très longues, à type d'état de mal, ou groupées en séries. Plus tard, des myoclonies, des absences atypiques et des crises partielles peuvent apparaître, tandis que les états de mal convulsifs diminuent progressivement. Un retard psychomoteur apparaît dès la deuxième année de vie, concernant essentiellement le langage, associé à une ataxie^{12,13,14}.

L'objectif du traitement de l'ESMN est de diminuer la fréquence et la sévérité des crises convulsives en associant un traitement anticonvulsivant au long cours et un traitement des crises convulsives, un traitement antipyrétique si nécessaire et une prévention des hyperthermies¹⁵. L'ESMN résiste à la plupart des antiépileptiques et peut être aggravée par certains d'entre eux^{4,5} (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, vigabatrine, phénobarbital).

Les recommandations¹⁶ de prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes (consensus 2004), soulignent l'importance et la régularité d'une réévaluation des épilepsies pharmaco résistantes en centre spécialisé, en raison de difficultés diagnostiques liés à la maturation cérébrale et à une possible aggravation rapide.

Le choix des médicaments disposant d'une AMM chez l'enfant est restreint, en particulier avant l'âge de 2 ans, compte tenu du peu d'études disponibles dans cette tranche d'âge.

Aucun antiépileptique n'est spécifiquement indiqué en monothérapie ou en bithérapie dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson.

Le valproate de sodium est recommandé en monothérapie en première intention, associé à un autre antiépileptique en seconde intention¹⁷ : les benzodiazépines, notamment le clobazam sont utilisées¹⁸. Lorsque la bithérapie n'est pas suffisante, l'ajout d'un autre antiépileptique peut être envisagé.

Place de DIACOMIT :

DIACOMIT est un traitement qui, associé au valproate de sodium et au clobazam, diminue la fréquence des convulsions tonico cloniques généralisées chez des patients atteints d'une EMSN, et insuffisamment contrôlées par l'association valproate de sodium/clobazam.

A ce jour, aucun autre antiépileptique n'est spécifiquement indiqué avec cette association et dans cette forme d'épilepsie. Cependant, il ne peut être exclu que l'efficacité sur les crises soit la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques des antiépileptiques associés, notamment du clobazam.

12 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 30 (4), 389-399, 1989

13 DRAVET C., et al, épilepsie myoclonique sévère du nourrisson – in: Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent – John Libbey Eurotext Ltd., 1984, (7): 58-66

14 NGUYEN THANH T et al, efficacité et tolérance à long terme du stiripentol dans le traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) – *Archives de Pédiatrie*, 2002, 9: 1120-1127

15 CEULEMANS B. et al, severe myoclonic epilepsy in infancy: Relevance for the clinician of severe epilepsy starting in infancy – *Acta nerol. Belg.*, 2004, 104: 95-99

16 ANAES – Conférence de consensus : Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes 3-4 Mars 2004

17 KORFF C.M. et al, epilepsy syndromes in infancy – *Pediatric Neurology*, 2006, 34(4): 253-263

18 DRAVET et al, severe myoclonic epilepsy in infancy : Dravet syndrome *Adv Neuro* 2005,95:71-102

Les études contrôlées relatives à DIACOMIT concernent l'enfant de plus de 3 ans. La décision clinique d'administrer DIACOMIT chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques cliniques potentiels. Chez ces enfants plus jeunes, un traitement d'appoint par DIACOMIT ne doit être instauré qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN. Les données sur l'administration de DIACOMIT chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées.

4.4. Population cible

L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson est une maladie rare qui concernerait entre 1/20 000 et 1/40 000 enfants^{19,20} soit environ 360 à 720 patients âgés de 0 à 18 ans (INSEE 2006).

Selon une autre approche, l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson concernerait environ 1% des épilepsies de l'enfant²¹, soit sur la base d'une prévalence de l'épilepsie chez l'enfant comprise entre 3.6⁰/100 et 6.5⁰/100²⁴, un nombre d'enfant (de 0 à 18 ans, INSEE 2006) susceptible d'être atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson estimé entre 520 et 950 patients.

Aucune donnée ne concerne les patients adultes ni la proportion de patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson avec des convulsions tonico cloniques insuffisamment contrôlés par l'association valproate de sodium/clobazam.

Sur ces bases, la population cible susceptible de bénéficier de DIACOMIT est donc difficile à estimer.

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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %

19 Hurst D.L., epidemiology of severe myoclonic epilepsy in infancy , *epilepsia* 1990,31(4) : 397-400

20 Yacoub M, *brain and development*, vol 14, N°5,199 2

21 Guerrini R, *epilepsy in children*, *Lancet* 2006 ; 367 : 499-524