

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 NOVEMBRE 2019

rufinamide

INOVELON 100 mg, comprimé pelliculé
INOVELON 200 mg, comprimé pelliculé
INOVELON 400 mg, comprimé pelliculé
INOVELON 40 mg/mL, suspension buvable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans pour le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge thérapeutique du syndrome de Lennox-Gastaut.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge médicamenteuse initiale du syndrome de Lennox Gastaut repose sur l'acide valproïque en 1^{ère} ligne. La lamotrigine est ajoutée lorsque l'acide valproïque n'est pas assez efficace, ou mal toléré.

Les patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré une association acide valproïque et lamotrigine bien conduite pourraient bénéficier de l'adjonction du rufinamide (à partir de l'âge d'un an) ou du topiramate (à partir de l'âge de 2 ans).

Place du médicament

INOVELON (rufinamide) est une option thérapeutique en tant que traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut à partir d'un an.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans*.
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données de pharmacocinétique d'INOVELON chez l'enfant âgé de 1 à moins de 4 ans comparables à celle de la population des patients âgés de 4 ans et plus, population pour laquelle l'efficacité du rufinamide a été démontrée versus placebo en termes de réduction de la fréquence totale des crises, réduction de la fréquence des crises toniques-atoniques et diminution de la sévérité des crises, - de l'absence de supériorité démontrée versus d'autres traitements antiépileptiques sur un score comportemental (critère principal), dans l'étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, ayant inclus un faible effectif de patients âgés de 1 an à moins de 4 ans, - de l'absence de donnée de bon niveau de preuve sur la qualité de vie des patients ou des aidants, <p>la commission de la Transparence considère qu'INOVELON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.</p>
ISP	INOVELON n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique dans la prise en charge de l'épilepsie associée au syndrome de Lennox-Gastaut.
Place dans la stratégie thérapeutique	INOVELON (rufinamide) est une option thérapeutique en tant que traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut à partir d'un an.
Population cible	La population cible est estimée à environ 240 patients.

*INOVELON a déjà été évalué chez les patients âgés de 4 ans et plus¹.

¹ Avis de la commission de Transparence du 18/02/2009 pour INOVELON

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication d'INOVELON (rufinamide), comprimé pelliculé et suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an ou plus ». L'extension d'indication porte sur les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans, l'AMM dans cette population ayant été obtenue le 03/08/2018.

Dans son avis du 18/02/2009 la commission de la Transparence avait attribué un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV (mineure) « dans la prise en charge thérapeutique des patients âgés de 4 ans et plus, ayant un syndrome de Lennox-Gastaut résistant aux thérapeutiques de première intention¹. Dans son avis de renouvellement d'inscription du 20/05/2015, la Commission avait maintenu le SMR important dans cette population.

02 BESOIN MEDICAL^{2,3}

Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) est une forme d'épilepsie généralisée sévère de l'enfant, avec encéphalopathie, survenant avant 10 ans, et le plus fréquemment débutant entre 3 et 5 ans. D'après Orphanet, l'incidence est de 0,1 / 100 000 cas par an, avec une prévalence de 15 /100 000 en Europe⁴.

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 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 des troubles de la personnalité et du comportement (notamment hyperactivité, agressivité et tendances autistiques).

Le SLG 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 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'acide valproïque, antiépileptique à large spectre. La lamotrigine est ajoutée au traitement lorsque l'acide valproïque n'est pas assez efficace, ou mal toléré. L'association acide valproïque et lamotrigine peut provoquer un risque accru de toxicité cutanée.

Les patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré une association acide valproïque et lamotrigine bien conduite pourraient bénéficier de l'adjonction du rufinamide (à partir de l'âge d'un an) ou du topiramate (à partir de l'âge de 2 ans). Le topiramate est à risque d'anorexie et de troubles cognitifs, il a l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut à partir de l'âge de 2 ans).

² Cross J.H, Auvin S et al. Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations Front neurol 2017; 8: article 506.

³ Campos-Castello J. Lennox-Gastaut syndrome. Orphanet Encyclopedia 2004.

⁴ Les cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2019 - Numéro 1. https://www.orphane.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf page 59.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà fourni. En effet, d'après avis d'expert on estime à environ 2/3, la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le syndrome de Lennox-Gastaut chez les enfants de 1 an à moins de 4 ans pour diminuer la fréquence et l'intensité des crises des cas résistants au prix d'effets secondaires maîtrisés. Le besoin médical est actuellement très partiellement couvert.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INOVELON sont les médicaments utilisés dans le traitement des crises d'épilepsies généralisées associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
DEPAKINE (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis France</i> + génériques	Non	Indiqué en pédiatrie, sans limite d'âge. « Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. »	08/06/2016 (RI)	Important	-	Oui
LAMICTAL (lamotrigine) <i>GlaxoSmithKline</i> + génériques	Non	Indiqué en pédiatrie, à partir de 2 ans. « Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut. »	02/10/2013 (RI)	Important	-	Oui
EPITOMAX (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Indiqué en pédiatrie, à partir de 2 ans. « En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. »	27/09/2017 (RI)	Important	-	Oui
RIVOTRIL (clonazepam) <i>Roche</i>	Non	Indiqué en pédiatrie, sans limite d'âge. « Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. »	05/07/2017 (RI)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

A noter que 2 spécialités indiquées dans le syndrome de Lennox-Gastaut, n'ont pas l'AMM dans la population de moins de 4 ans :

- le TALOXA (felbamate) a une AMM à partir de l'âge de 4 ans,
- URBANYL (clobazam) a une AMM à partir de l'âge de 6 ans.

Par conséquent, ces 2 spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux du syndrome de Lennox-Gastaut utilisés dans les épilepsies pharmacorésistantes sont :

- le régime cétogène. Il s'agit d'un régime enrichi en graisse et pauvre en glucides qui doit être rigoureusement suivi. L'objectif est d'obtenir une action anti-convulsivante avec les corps cétoniques.
- la 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.
- la chirurgie (callosotomie) : option thérapeutique purement palliative, peu proposée, considérée comme un traitement de sauvetage, justifiée chez les patients réfractaires à toutes les thérapies médicamenteuses.

Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, en cas d'échec des traitements médicamenteux, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INOVELON sont les médicaments cités dans le tableau.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM : « Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an ou plus »
Allemagne	Oui	
Pays-Bas	Oui	
Belgique	Oui (population > 4 ans) En cours (population inférieure à 4 ans)	
Espagne	Oui	
Italie	Oui	
USA	Oui	

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18/02/2009 (Inscription forme comprimé)
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. »
SMR	« Important »
ASMR	« 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. »

La forme suspension buvable a été inscrite comme complément de gamme dans l'avis de la Commission du 5 septembre 2012.

Lors du renouvellement d'inscription du 20/05/2015, la Commission avait maintenu le SMR important.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'INOVELON (rufinamide) chez les patients âgés de 1 à moins de 4 ans repose sur des données de pharmacocinétique et d'efficacité issues d'une étude clinique de phase III, de supériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée ayant comparé le rufinamide à un autre traitement anti-épileptique (au choix de l'investigateur) en traitement adjuvant. Cette étude a inclus 37 patients âgés de 1 an à moins de 4 ans atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) non contrôlé.

Les données évaluées par la Commission chez les enfants à partir de 4 ans et les adultes sont rappelées (avis du 18 février 2009¹).

06.1 Efficacité

6.1.1 Rappel des données d'efficacité dans l'indication déjà évaluée par la commission de la Transparence, chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans

Dans son avis du 18/02/2009, la commission de la Transparence avait conclu à un SMR important chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans sur la base d'une étude de phase III comparative versus placebo avec un résultat significatif sur les co-critères de jugement principaux⁵ comprenant le pourcentage de réduction de la fréquence totale des crises, la réduction des crises toniques/atoniques (« drop attacks ») et la réduction de la sévérité des crises résultant d'une évaluation globale de l'état du patient¹.

Les conclusions de la Commission sur cette étude étaient les suivantes :

« 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. »

6.1.2 Méthodologie de l'étude de phase III E2080-G000-303

Référence	Etude de phase III E2080-G000-303
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01405053
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de rufinamide par rapport à un autre traitement antiépileptique (au choix de l'investigateur) en adjuvant en termes de réponse moyenne sur l'échelle CBCL 1 ½ - 5 (Child Behaviour Check List) ⁶ au bout de 2

⁵ Le rufinamide était considéré comme efficace si le pourcentage de réduction de la fréquence totale des crises et/ou la réduction des 2 autres critères étaient significativement supérieurs par rapport au placebo.

⁶ Le CBCL 1 ½ - 5 est un questionnaire sur le comportement, spécialement adapté aux enfants âgés de 1 an ½ à 5 ans, qui comprend 99 questions complétées par les aidants (parents ou le personnel soignant). Il existe aussi un champ libre où les aidants peuvent ajouter un problème non préalablement listé. Un score de 0 à 2 points est attribué à chaque réponse. Plus le score est élevé (maximum de 198 points), plus le comportement de l'enfant est perturbé. Au total, 8

	ans de traitement, chez des patients âgés de 1 an à moins de 4 ans atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) non stabilisés avec 1 à 3 traitements antiépileptiques.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée, comparative versus un autre traitement antiépileptique, en bras parallèles.
Date et durée de l'étude	Date d'initiation de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 16 juin 2011 Date de fin de l'étude : 2 novembre 2015 Etude conduite dans 19 centres dans 6 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 1 an à moins de 4 ans. - Patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut, avec notamment : des antécédents de ralentissement de l'électroencéphalogramme, présence de pointes d'ondes cérébrales < 3 Hz, présence de polypointes. - Traités par 1 à 3 traitements antiépileptiques depuis au moins 4 semaines et dont la dose était fixée et documentée avant la randomisation et avec une réponse inadéquate. - Présence de convulsions bien documentées.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome QT court familial. - Patients atteints d'épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance, de syndrome pseudo-Lennox ou de pointes d'ondes de sommeil continues. - Patients précédemment traités par rufinamide dans les 30 jours suivant leur examen préliminaire ou ayant arrêté le traitement par rufinamide en raison d'effets indésirables reliés au traitement.
Schéma de l'étude	L'étude s'est déroulée sur 106 semaines, avec 2 semaines de titration puis 2 ans de suivi du traitement. En fin d'étude, jusqu'à 2 semaines complémentaires pouvaient être requise pour le sevrage du rufinamide.
Traitements étudiés	<p>Les patients étaient randomisés (2 :1) pour recevoir quotidiennement pendant une durée de 2 ans, en complément de 1 à 3 traitements antiépileptiques concomitants :</p> <p><u>Groupe 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rufinamide jusqu'à 45 mg/kg/jour, administré en 2 fois (suspension orale). <p><u>Groupe 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un autre traitement antiépileptique, à la discrétion de l'investigateur selon les pratiques usuelles. <p>Durant la phase de titration, les patients recevaient d'abord 10 mg/kg/jour de rufinamide ou de l'autre traitement antiépileptique puis la dose était augmentée tous les 3 jours pour atteindre 40 mg/kg/jour si le médicament était bien toléré et augmenté encore de 5 mg/kg/jour pour atteindre la dose cible de 45 mg/kg/jour. En cas de problème de tolérance, le dosage était diminué à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>Dans le groupe non traité par rufinamide, en cas d'intolérance ou manque d'efficacité de l'antiépileptique utilisé, il était possible de traiter le patient avec un autre antiépileptique, mais le rufinamide ne pouvait pas être administré.</p> <p>Dans le groupe rufinamide, en cas d'intolérance ou manque d'efficacité du traitement, le patient pouvait recevoir à la place un autre antiépileptique. En cas d'arrêt du rufinamide, l'investigateur devait déterminer selon sa pratique, si un sevrage devait être réalisé de manière progressive, avec des paliers de diminution de dose ou si le traitement pouvait être arrêté brutalement. Une phase de titration du nouveau traitement devait être réalisée lors de la visite suivante.</p> <p>Tout patient sortis d'étude devait réaliser une visite de suivi 4 semaines après la dernière dose de traitement administré.</p>
Critère de jugement principal	Comparaison entre les 2 groupes de l'évolution du comportement de l'enfant avec le score CBCL1 ½ - 5 (Child Behaviour Check List) ⁶ dans la population en ITT modifié évalué après 2 ans de traitement par rapport aux valeurs à l'inclusion. Le score maximal sur cette échelle est de 198 points.

domaines sont explorés dans ce questionnaire : réaction émotionnelle, anxiété/dépression, maladie somatique, introversion, problèmes de sommeil, problèmes d'attention, comportement agressif et autres.

Critères de jugement secondaires exploratoires	<p>Les critères de jugement secondaires sont exploratoires, en l'absence de gestion de l'inflation du risque α.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps de traitement avant sevrage, en cas d'effets indésirables ou de manque d'efficacité ; - Fréquence des crises convulsives, mesurée sur une période de 28 jours, établie environ tous les 2 mois durant les 6 premiers mois, puis tous les 4 mois jusqu'à la fin de l'étude ; - Aggravation des crises convulsives (par leur nature, fréquence ou gravité) établi environ tous les 2 mois durant les 6 premiers mois, puis tous les 4 mois jusqu'à la fin de l'étude ; - Evolution des sous-scores du CBCL à 2 ans ; - Evolution du score d'Etude du Développement du Langage (LDS)⁷ à 2 ans; - Evolution du score total et des sous-scores de l'échelle de qualité de vie de l'épilepsie pédiatrique (QoLCE) à 2 ans ;
Taille de l'échantillon	<p><u>Protocole initial</u> Afin de mettre en évidence une différence moyenne d'au moins 17⁸ points (± 23) sur le score CBCL1 ½ - 5 entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 84% et un risque alpha bilatéral de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 75 (50 dans le groupe rufinamide et 25 dans le groupe ATAE).</p> <p><u>Amendement de février 2014</u> En raison des difficultés d'inclusion dans cette tranche d'âge, la taille de l'échantillon a été réduite à 37 patients (25 dans le groupe rufinamide et 12 dans le groupe ATAE), donnant une puissance de 72%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse intermédiaire⁹</u> Une analyse intermédiaire était prévue au protocole au bout de 6 mois de traitement uniquement pour explorer la pharmacocinétique et la tolérance.</p> <p><u>Analyse principale</u> Si plus de 25 % des réponses étaient manquantes, le questionnaire CBCL dans sa globalité était considéré comme une donnée manquante. L'analyse du critère de jugement principal a été faite dans la population en ITT modifiée à l'aide d'un test bilatéral sur la moyenne des moindres carrés des 2 groupes avec un modèle mixte à mesures répétées d'analyse de covariance (ANCOVA) composé d'une structure symétrique de covariance comprenant les scores à l'inclusion, l'âge et le sexe en co-variables et le traitement, le nombre de semaines et les traitements par semaine en facteurs.</p> <p><u>Critères de jugements secondaires</u> Les critères secondaires sont présentés à titre exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : correspond à tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (selon le groupe soit rufinamide, soit un autre antiépileptique) au cours de l'étude et qui ont eu au moins une évaluation de la tolérance après cette dose.

⁷ Le questionnaire LDS est généralement rattaché au score CBCL1 ½ - 5 et comprend 8 questions et une liste de vocabulaire complété par les aidants (parents ou personnel soignant). Les résultats de ce questionnaire sont composés de 2 scores, l'un attestant de la longueur moyenne des phrases (nombre de mots sur l'ensemble des phrases divisé par le nombre de phrase d'au moins 1 mot) et l'autre sur les mots de vocabulaire maîtrisés par l'enfant évalué.

⁸ Selon le manuel ASEBA (Achenbach System of empirically based assessment) pour les enfants d'âge pré-scolaire, les enfants non malades ont un score CBCL ½ - 5 de 33,4 points en moyenne ($\pm 18,8$) tandis que le score des enfants avec un trouble psychopathologique est de 58,8 points en moyenne ($\pm 26,5$). La différence moyenne sélectionnée de 17 points, correspond donc au 2/3 de la différence entre les enfants non malades et les enfants avec un trouble psychopathologique (25,4 points de différence). Le choix de 2/3 de cette différence n'est pas justifié par le laboratoire. Cette différence était considérée hors d'atteinte par le CHMP et par l'expert.

⁹ Arzimanoglou A, Ferreira JA et al. Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: An interim analysis from a multicenter, randomized, active-controlled, open-label study. Eur J Paediatr Neurol 2016; 20:393-402.

- Population ITT modifiée: correspond à l'ensemble des patients randomisés et inclus dans l'étude qui ont reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels des mesures sont disponibles à l'inclusion et au moins une fois après cette dose. C'est la population évaluée pour l'efficacité.

6.1.3 Résultats

► Effectifs

Au total, 37 patients ont été randomisés (selon un schéma 2 :1) dans l'étude : 25 dans le groupe recevant rufinamide en adjuvant et 12 dans le groupe recevant un autre antiépileptique (au choix de l'investigateur).

Dans le groupe rufinamide, 10 patients sur 25 sont sortis d'étude, soit 40 % des patients. Par ailleurs, un patient a arrêté le traitement par rufinamide, mais poursuivi l'étude jusqu'au bout avec un autre traitement antiépileptique. Dans le groupe recevant un autre antiépileptique, 8 sur 12 sont sortis d'étude, soit 66 % des patients. Les raisons de sortie d'étude sont présentées dans la Figure 1.

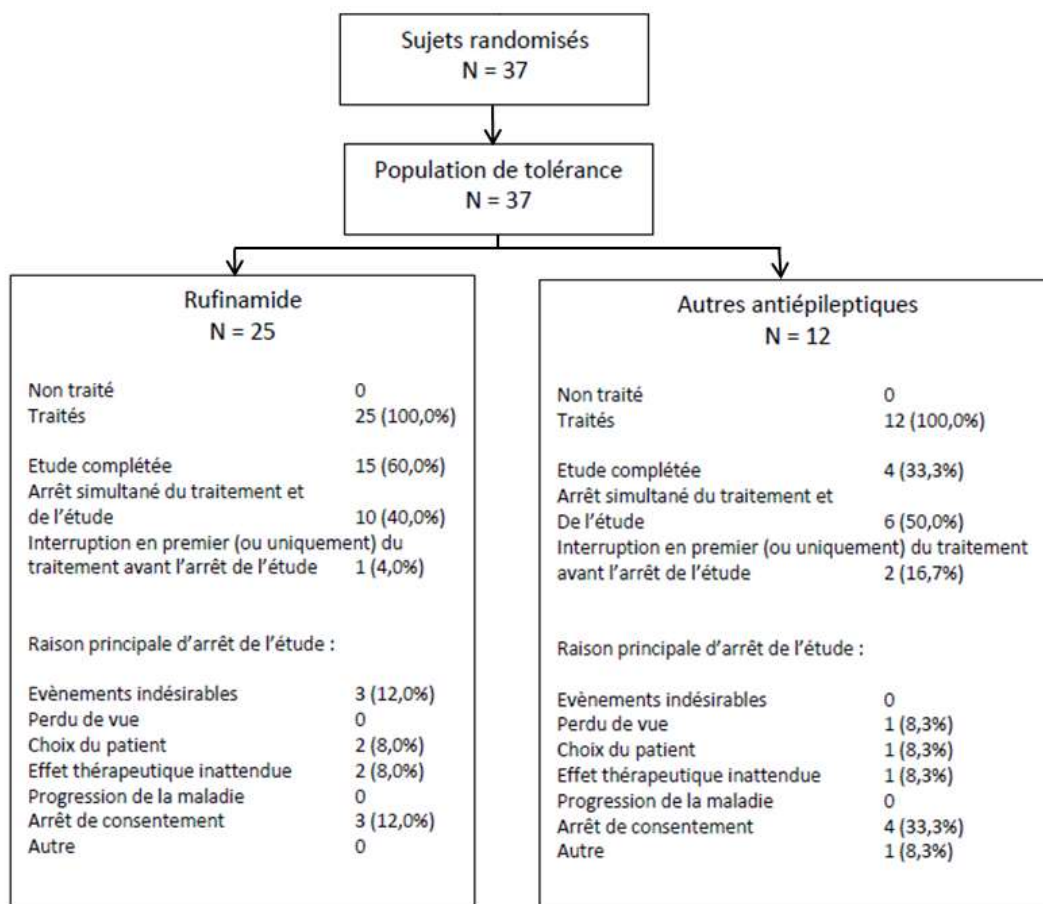


Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude E2080-G000-303

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en médiane de 2 ans ½. La proportion de garçon était de 56 % dans le groupe rufinamide et de 83,3 % dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique en adjuvant. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1. A noter que le score médian de CBCL 1 ½ - 5 à l'inclusion était de 54,5 dans le groupe rufinamide et de 62,8 dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique en adjuvant.

Concernant la fréquence des crises par patient sur 28 jours, celle-ci était hétérogène entre les 2 groupes à l'inclusion avec pour rufinamide une moyenne de 752 crises, une médiane de 450 (min :

34 ; max : 3800) et pour le groupe recevant un autre traitement antiépileptique en adjuvant une moyenne de 379 et une médiane de 286 (min :132,5 ; max :720,2).

Les traitements concomitants reçus pendant l'étude sont présentés dans le Tableau 2. A l'inclusion, 8,1 % des patients recevaient un autre antiépileptique, 37,8 % recevaient deux autres antiépileptiques, 45,9 % des patients recevaient trois autres antiépileptiques et 8,2 % des patients recevaient quatre à cinq autres antiépileptiques.

Les traitements les plus fréquemment reçus dans les 2 groupes étaient l'acide valproïque et la lamotrigine.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de phase III E2080-G000-303

	Groupe rufinamide (N = 25)	Groupe autre traitement antiépileptique (N = 12)	Total (N = 37)
Age, mois			
Moyenne (écart-type)	28,3 (9,99)	29,8 (9,85)	28,8 (9,83)
Médiane	28,0	30,5	30,0
Sexe, n (%)			
Homme	14 (56,0)	10 (83,3)	24 (64,9)
Femme	11 (44,0)	2 (16,7)	13 (35,1)
Délai depuis le diagnostic, mois			
Moyenne (écart-type)	19,89 (9,908)	22,97 (9,537)	20,89 (9,766)
Médiane	20,17	22,82	20,70
Score CBCL 1 ½ - 5 à l'inclusion*			
Moyenne	56,6 (11,27)	62,8 (13,07)	Valeurs non fournies
Médiane	54,5	65,0	
Type de convulsions, n (%)			
Crise partielle	15 (60,0)	7 (58,3)	22 (59,5)
Crise d'absence	5 (20,0)	4 (33,3)	9 (24,3)
Crise d'absence atypique	12 (48,0)	6 (50,0)	18 (48,6)
Crise myoclonique	15 (60,0)	10 (83,3)	25 (67,6)
Crise clonique	6 (24,0)	4 (33,3)	10 (27,0)
Crise tonico-clonique	15 (60,0)	8 (66,7)	23 (62,2)
Crise tonico-clonique généralisée primaire	6 (24,0)	3 (25,0)	9 (24,3)
Autre	9 (36,0)	1 (8,3)	10 (27,0)

*Le score CBCL 1 ½ - 5 à l'inclusion a été obtenu chez 24 patients du groupe rufinamide et 9 dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique en adjuvant.

Tableau 2 : Principaux médicaments antiépileptiques administrés aux patients dans l'étude E2080-G000-303 à l'inclusion (>2 patients)

Médicament antiépileptiques	Groupe rufinamide (N = 25)	Groupe recevant en adjuvant un autre traitement antiépileptique (N = 12)		Total, n (%)
	Traitement concomitant, n (%)	Traitement concomitant, n (%)	Traitement à l'étude, n (%)	
Acide valproïque	17 (68)	6 (50,0)	1 (8,3)	7 (58)
Levetiracetam	6 (24)	9 (75,0)	0	9 (75)
Topiramate	9 (36)	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33)
Diazepam	4 (16)	3 (25,0)	0	3 (25)
Vigabatrine	7 (28)	0	0	0
Clobazam	3 (12)	3 (25,0)	2 (16,7)	5 (42)
Lamotrigine	5 (20)	1 (8,3)	5 (41,7)	6 (50)
Clonazepam	3 (12)	1 (8,3)	0	1 (8)
Nitrazepam	2 (8)	1 (8,3)	0	1 (8)
Oxcarbazepine	2 (8)	1 (8,3)	0	1 (8)
Ethosuximide	2 (8)	0	0	0

Phenobarbital	1 (4)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (17)
Zonisamide	1 (4)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8)

► Analyse intermédiaire de pharmacocinétique

L'analyse intermédiaire après 6 mois d'étude avait pour objectif d'étudier la pharmacocinétique, en utilisant un modèle non-linéaire à effet mixte.

Cette analyse a mis en évidence une pharmacocinétique comparable pour les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans, par rapport à la pharmacocinétique déjà caractérisée chez les patients âgés de plus de 4 ans.

► Critère de jugement principal évalué par les aidants dans la population ITT modifié

Le nombre de patients évalué était de 15 sur 25 (60 %) dans le groupe rufinamide, et de 4 sur 12 patients (33 %) dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique.

Au bout de 2 ans, la moyenne des moindres carrés de l'évolution des scores CBCL 1 ½ - 5 dans le groupe rufinamide était de $56,3 \pm 2,7$ (IC95% = [50,9 ; 61,8]) et de $53,7 \pm 5,9$ (IC 95% = [41,9 ; 65,6]) dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique. La différence entre les 2 groupes de 2,6 (IC95% = [-10,5 ; 15,7]) n'était pas significative car $p >$ seuil de significativité prédéfini en bilatéral.

► Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires sont présentés à titre exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha. L'analyse de ces critères suggère notamment qu'à la fin des 2 ans d'étude l'évolution médiane de la fréquence des crises était de -7,05 % dans le groupe rufinamide (avec une médiane de crise à l'inclusion sur 28 jours de 450) et de -20,15 % dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique (avec une médiane de crise à l'inclusion sur 28 jours de 286).

06.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de phase III, en ouvert, dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire QoLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire) comprenant 76 questions complétées par les aidants (parents ou personnel soignant). A l'inclusion, ce questionnaire a été complété par 24/25 patients du groupe rufinamide et 9/12 patients du groupe recevant un autre antiépileptique. Le nombre de patients ayant complété le questionnaire au bout de 2 ans de traitement était de 15/25 dans le groupe rufinamide et 4/12 dans le groupe recevant un autre antiépileptique.

Au total, étant donné l'étude en ouvert et le nombre important de données manquantes à 2 ans, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

06.3 Tolérance

6.3.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans disponibles pour l'évaluation de la Commission (avis du 18 février 2009)

« 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. »

6.3.2 Données issues de l'étude clinique de phase III, E2080-G000-303

Au total, 25 patients ont été exposés au moins une fois au rufinamide et 12 patients à d'autres antiépileptiques (ATAE). L'exposition médiane dans le groupe rufinamide était de 87,7 semaines et de 54,5 semaines dans le groupe recevant un autre antiépileptique. Durant la phase de suivi les patients recevaient en moyenne 518 mg/jour de rufinamide et la majorité des patients (79 %, 19/24) recevaient une dose \geq 40 mg/kg/jour.

Des événements indésirables ont été observés chez 88 % (22/25) des patients recevant rufinamide et 83,3 % (10/12) des patients recevant un autre antiépileptique.

Les événements indésirables survenus le plus fréquemment dans le groupe rufinamide étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les vomissements. Dans le groupe recevant un autre antiépileptique, les événements indésirables survenus le plus fréquemment étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les diarrhées, les convulsions et la pyrexie. Le détail des événements indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients, dans l'un des groupes de traitement est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Événements indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients, dans l'un des groupes de traitement

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Rufinamide N = 25 n (%)	ATAE N = 12 n (%)	Total N = 37 n (%)
Total	22 (88,0)	10 (83,3)	32 (86,5)
Infections et infestations	15 (60,0)	7 (58,3)	22 (59,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (28,0)	4 (33,3)	11 (29,7)
Pneumonie	5 (20,0)	0	5 (13,5)
Sinusite	4 (16,0)	1 (8,3)	5 (13,5)
Otite moyenne	4 (16,0)	0	4 (10,8)
Bronchite	3 (12,0)	0	3 (8,1)
Affections gastro-intestinales	13 (52,0)	4 (33,3)	17 (45,9)
Vomissement	7 (28,0)	1 (8,3)	8 (21,6)
Diarrhée	4 (16,0)	3 (25,0)	7 (18,9)
Constipation	3 (12,0)	1 (8,3)	4 (10,8)
Affections du système nerveux	11 (44,0)	4 (33,3)	15 (40,5)
Somnolence	5 (20,0)	0	5 (13,5)
Convulsions	2 (8,0)	3 (25,0)	5 (13,5)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	8 (32,0)	4 (33,3)	12 (32,4)
Toux	4 (16,0)	2 (16,7)	6 (16,2)
Congestion nasale	3 (12,0)	0	3 (8,1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	7 (28,0)	2 (16,7)	9 (24,3)
Eruption cutanée	3 (12,0)	1 (8,3)	4 (10,8)
Troubles psychiatriques	6 (24,0)	3 (25,0)	9 (24,3)
Irritabilité	3 (12,0)	1 (8,3)	4 (10,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5 (20,0)	4 (33,3)	9 (24,3)
Pyrexie	4 (16,0)	3 (25,0)	7 (18,9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5 (20,0)	2 (16,7)	7 (18,9)
Diminution de l'appétit	3 (12,0)	1 (8,3)	4 (10,8)

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 40 % des patients (10/25) dans le groupe rufinamide et 41,7 % (5/12) dans le groupe recevant un autre antiépileptique.

Dans le groupe rufinamide, des événements indésirables graves, considérés comme reliés au traitement, ont été rapportés chez 12 % des patients (3/25): bronchopneumonie, pneumonie par aspiration et état de mal épileptique.

Dans le groupe recevant un autre antiépileptique, des événements indésirables graves considérés comme reliés au traitement ont été rapportés chez 16,7 % des patients (2/12) : convulsions et léthargie.

Dans le groupe rufinamide, un patient est décédé d'une pneumonie, considérée comme non reliée au traitement.

6.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les données issues du résumé du PGR sont les suivantes :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Rash et hypersensibilité y compris DRESS et Syndrome de Stevens-Johnson- Perte d'appétit et perte de poids- Trouble de la coordination (ataxie)- Somnolence- Sensations vertigineuses, vertiges
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Etat de mal épileptique- Rétrécissement de l'intervalle QT sur l'ECG- Idées suicidaires
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Grossesse- Insuffisance hépatique- Enfants âgés de moins de 1 an

6.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR d'INOVELON couvrant la période de janvier 2016 à janvier 2017. Aucun nouveau signal n'a été identifié sur cette période.

6.3.5 Données issues du RCP

Dans le RCP en rubrique « 4.8 Effets indésirables », il est mentionné : « Pendant le programme de développement clinique, plus de 1 900 patients présentant différents types d'épilepsie ont été exposés au rufinamide. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été céphalées, vertiges, fatigue et somnolence. Chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, les effets indésirables les plus fréquents, observés à une incidence plus élevée que sous placebo, ont été somnolence et vomissements. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée. Chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut, les taux d'arrêt du traitement dus à des effets indésirables ont été de 8,2 % chez les patients recevant le rufinamide et de 0 % chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe traité par le rufinamide ont été des éruptions cutanées et des vomissements. »

En particulier pour la population pédiatrique (de 1 an à moins de 4 ans), « une étude multicentrique en ouvert a été menée afin de comparer l'ajout du rufinamide à un autre médicament antiépileptique (MAE) choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. 25 patients, dont 10 étaient âgés de 1 à 2 ans, ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) les plus fréquemment rapportés dans le groupe de traitement par le rufinamide (survenus chez ≥ 10 % des patients) étaient : infection des voies respiratoires supérieures et vomissements (28,0 % chacun), pneumonie et somnolence (20,0 % chacun), sinusite, otite moyenne, diarrhée, toux et pyrexie (16,0 % chacun) et bronchite, constipation, congestion nasale, éruption cutanée, irritabilité et diminution de l'appétit (12,0 % chacun). La fréquence, la nature et la sévérité de ces effets indésirables étaient comparables à celles observées chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes. La caractérisation de l'âge chez les patients de moins de 4 ans n'a pas

été identifiée dans la base de données de sécurité, limitées en raison du faible nombre de patients dans l'étude. »

06.4 Résumé & discussion

INOVELON (rufinamide) est évalué dans une extension d'indication en pédiatrie chez l'enfant âgé de 1 an à moins de 4 ans dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Cette spécialité a déjà été évaluée chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.

L'évaluation de cette extension d'indication repose notamment sur les données de pharmacocinétique et sur une étude de phase III spécifique dans cette population.

► Efficacité

Une étude de phase III, de supériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée a comparé en traitement adjuvant le rufinamide par rapport à un autre traitement anti-épileptique (au choix de l'investigateur). Les patients inclus étaient âgés de 1 an à moins de 4 ans et avaient un syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) non contrôlé avec 1 à 3 traitements antiépileptiques. Le critère de jugement principal évalué au bout de 2 ans d'étude était la différence moyenne des moindres carrés de l'évolution des scores CBCL 1 ½ - 5 entre les 2 groupes.

Au total, 37 patients ont été inclus, 25 dans le groupe rufinamide et 12 dans le groupe recevant un autre traitement anti-épileptique (au choix de l'investigateur). Le nombre de patients évalués était de 15 sur 25 (60 %) dans le groupe rufinamide, et de 4 sur 12 (33 %) dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique, étant donné que plusieurs patients ont arrêté prématurément l'étude, notamment en raison de retrait de consentement.

Au bout de 2 ans, la moyenne des moindres carrés de l'évolution des scores CBCL 1 ½ - 5 dans le groupe rufinamide était de 56,3 points ($\pm 2,7$) et de 53,7 points ($\pm 5,9$) dans le groupe recevant un autre traitement antiépileptique. La différence entre les 2 groupes de 2,6 (IC95% = [-10,5 ; 15,7]) n'était pas significative.

Les critères secondaires étaient uniquement exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, et ont notamment étudié l'évolution de la fréquence des crises et l'aggravation des crises.

La qualité de vie a été évaluée sur un questionnaire spécifique à l'épilepsie chez le jeune enfant (QoLCE : Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire), dans le cadre d'analyses exploratoires, dans une étude en ouvert, avec de nombreuses données manquantes à 2 ans, par conséquent, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

► Pharmacocinétique

La pharmacocinétique a été évaluée dans une analyse intermédiaire à 6 mois dans l'étude de phase III, ayant inclus 25 patients dans le groupe rufinamide. La pharmacocinétique apparaît comparable pour les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans, par rapport à celle déjà caractérisée chez les patients âgés de plus de 4 ans. Sur la base des données de pharmacocinétiques, les données d'efficacité démontrés chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus peuvent être transposable chez l'enfant de moins de 4 ans.

► Tolérance

Au total, 25 patients ont été exposés au rufinamide en adjuvant et 12 patients à d'autres antiépileptiques. L'exposition médiane dans le groupe rufinamide était de 87 semaines et de 54 semaines dans le groupe recevant un autre antiépileptique. Durant la phase de suivi les patients recevaient en moyenne 518 mg/jour de rufinamide et la majorité des patients (79 %, 19/24) recevaient une dose ≥ 40 mg/kg/jour.

Des événements indésirables ont été observés chez 88 % (22/25) des patients recevant rufinamide et 83,3 % (10/12) des patients recevant un autre antiépileptique en adjuvant.

Les événements indésirables survenus le plus fréquemment dans le groupe rufinamide étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les vomissements. Dans le groupe recevant un

autre antiépileptique, les événements indésirables survenus le plus fréquemment étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les diarrhées, les convulsions et la pyrexie.

Dans le groupe rufinamide, des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3 patients, considérés comme reliés au traitement : bronchopneumonie, pneumonie par aspiration et état de mal épileptique.

Dans le groupe recevant un autre antiépileptique, des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2 patients : convulsions et léthargie.

Dans le groupe rufinamide, un patient est décédé d'une pneumonie, considérée comme non reliée au traitement. Il n'y a pas eu de décès dans le groupe recevant un autre antiépileptique.

Globalement, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les patients de 4 ans et plus.

► Discussion

Au total, l'évaluation du rufinamide dans cette extension d'indication chez les patients âgés de 1 à moins de 4 ans repose sur

- les données de pharmacocinétique comparables par rapport à ce qui avait déjà été caractérisé chez les patients âgés de 4 ans et plus. Dans cette population à partir de 4 ans, une étude de phase III avait montré la supériorité du rufinamide versus placebo sur les co-critères de jugement principaux suivants : pourcentage de réduction de la fréquence totale des crises, réduction des crises toniques/atoniques (« drop attacks ») et réduction de la sévérité des crises résultant d'une évaluation globale de l'état du patient.

- les données d'une étude de phase III comparative, d'intérêt limité en raison de nombreuses limites méthodologiques (faible échantillon, caractère ouvert, hypothèse de différence statistique considérée non atteignable par le CHMP et critères de jugement secondaires pertinents exploratoires), qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'INOVELON par rapport aux autres traitements antiépileptiques autorisés dans l'étude.

- des données de tolérance disponibles qui ne modifient pas le profil de tolérance connu du rufinamide.

Ainsi, sur la base des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant de 1 an à moins de 4 ans, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus, il est attendu un impact d'INOVELON sur la morbi-mortalité chez l'enfant de 1 à moins de 4 ans, au même titre que ce qui est attendu chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

En conséquence, INOVELON apporte une réponse partielle au besoin médical très partiellement couvert.

06.5 Programme d'études

Sans objet.

Le syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) 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 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.

Dans le choix de prise en charge, l'optimisation des capacités cognitives de l'enfant, les qualités comportementales et la qualité de vie est recherchée.

En cas de changement de prise en charge, il est recommandé de prendre l'avis de plusieurs spécialistes de l'épilepsie pédiatrique.

La prise en charge initiale du syndrome repose sur l'acide valproïque¹⁵, antiépileptique à large spectre. La lamotrigine est ajoutée au traitement lorsque l'acide valproïque n'est pas assez efficace, ou mal toléré. L'association acide valproïque et lamotrigine peut provoquer un risque accru de toxicité cutanée.

Les patients chez lesquels persistent des crises toniques-atoniques malgré une association acide valproïque et lamotrigine bien conduite pourraient bénéficier de l'adjonction du rufinamide (à partir de l'âge d'un an) ou du topiramate (à partir de l'âge de 2 ans). Le topiramate est à risque d'anorexie et de troubles cognitifs, il a l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut à partir de l'âge de 2 ans). Dans cette maladie grave, souvent pharmacorésistante, il est nécessaire de disposer d'un arsenal thérapeutique important et le plus précocement possible.

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

- le régime cétogène. Il s'agit d'un régime enrichi en graisse et pauvre en glucides qui doit être rigoureusement suivi. L'objectif est d'obtenir une action anti-convulsivante avec les corps cétoniques.
- la 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.
- la chirurgie (callosotomie) : option thérapeutique purement palliative, peu proposée, considérée comme un traitement de sauvetage, justifiée chez les patients réfractaires à toutes les thérapies médicamenteuses.

Place d'INOVELON dans la stratégie thérapeutique :

INOVELON (rufinamide) est une option thérapeutique en tant que traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut à partir d'un an.

¹⁰ Epilepsies : diagnosis and management. NICE Clinical Guideline 137. 2012, mise à jour avril 2018.

¹¹ Wheless J.W., Clarke D.F et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9:353-412.

¹² Campos-Castello J. Lennox-Gastaut syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, septembre 2004.

¹³ Arzimanoglou A., French J. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurology*, 2009; 8:82-93.

¹⁴ Recommandations VIDAL dans la prise en charge du syndrome de Lennox-Gastaut. [Internet] Consulté le 01/10/2019 https://www.vidal.fr/recommandations/1838/epilepsie_de_l_enfant/prise_en_charge/

¹⁵ Pour les conditions d'utilisation de l'acide valproïque chez les filles et femmes en âge de procréer, se référer au RCP.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le syndrome de Lennox-Gastaut (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 crises³.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- ▶ INOVELON est une option thérapeutique dans la prise en charge en adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, avec une forme d'épilepsie sévère et un handicap neurocognitif
 - de l'incidence de 0,1 /100 000 cas par an et la prévalence de 15 /100 000 en Europe⁴,
 - du besoin médical dans cette maladie souvent résistante aux traitements, très partiellement couvert,
 - de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de la pharmacocinétique comparable à celle de la population âgée de 4 ans et plus pour lesquels l'efficacité a été démontrée versus placebo,
 - de l'impact attendu d'INOVELON sur la morbi-mortalité au même titre que ce qui a été observé dans la population âgée de 4 ans et plus.
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- INOVELON n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INOVELON est important dans l'extension d'indication chez les enfants de 1 an à moins de 4 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication chez les enfants de 1 an à moins de 4 ans et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données de pharmacocinétique d'INOVELON chez l'enfant âgé de 1 à moins de 4 ans comparables à celle de la population des patients âgés de 4 ans et plus, population pour laquelle l'efficacité du rufinamide a été démontrée versus placebo en termes de réduction de la fréquence totale des crises, réduction de la fréquence des crises toniques-atoniques et diminution de la sévérité des crises,
- de l'absence de supériorité démontrée versus d'autres traitements antiépileptiques sur un score comportemental (critère principal), dans l'étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, ayant inclus un faible effectif de patients âgés de 1 an à moins de 4 ans,

- de l'absence de donnée de bon niveau de preuve sur la qualité de vie des patients ou des aidants,

la commission de la Transparence considère qu'INOVELON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

08.3 Population cible

La population cible de cette extension d'indication pour INOVELON correspond aux patients âgés de 1 an à moins de 4 ans nécessitant un traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Selon les données d'Orphanet, l'incidence de la maladie est de 0,1 /100 000 cas par an et sa prévalence de 15 /100 000 en Europe⁴, soit après extrapolation sur la base du nombre d'enfants de moins de 4 ans en 2018¹⁶ (n = 2 124 193), un nombre de patients de 319 patients.

D'après avis d'expert, environ 2/3 des patients ayant un syndrome de Lennox-Gastaut sont résistants aux traitements antiépileptiques et pourraient bénéficier du rufinamide en traitement adjuvant, soit 239 patients.

Conclusion

La population cible pour INOVELON (rufinamide) chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans est d'environ 240 patients.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Une seringue graduée en milligramme et non en millilitre faciliterait l'adaptation des doses de la suspension buvable chez l'enfant.

¹⁶ Données INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France métropolitaine.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 octobre 2019 Date d'adoption : 6 novembre 2019
Parties prenantes / expertise externe	Oui, dont EFAPPE (Fédération d'Associations en faveur de personnes handicapés par des épilepsies sévères) et Epilepsie France
Présentations concernées	<u>INOVELON 100 mg, comprimé pelliculé B/10 (CIP : 34009 382 846 1 4)</u> <u>INOVELON 200 mg, comprimé pelliculé B/60 (CIP : 34009 381 761 2 4)</u> <u>INOVELON 400 mg, comprimé pelliculé B/60 (CIP : 34009 381 762 9 2)</u> <u>INOVELON 40 mg/mL, suspension buvable B/1 bouteille de 460 mL + 2 seringues (CIP : 34009 220 691 2 8)</u>
Demandeur	Laboratoire EISAI
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : - 16/01/2007 chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans - 21/11/2011 pour la suspension buvable Extension d'indication chez l'enfant de 1 an à moins de 4 ans le 03/08/2018 Engagement dans le cadre de l'AMM : plan de gestion de risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie Médicament d'exception : Non
Classification ATC	N système nerveux N03 antiépileptiques N03A antiépileptiques N03AF dérivés du carboxamide N03AF03 rufinamide

010.1 Autres indication de l'AMM

« Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans et plus. »

INOVELON est pris en charge dans cette indication^{1,17}.

¹⁷ Base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie.