



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

pérampanel

**FYCOMPA, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, comprimé pelliculé
FYCOMPA 0,5 mg/ml, suspension buvable**

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant âgé de 4 à 11 ans et dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant âgé de 7 à 11 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique, en association à un autre traitement antiépileptique.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie¹ 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

¹ 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).

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 n'est pas suffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une monothérapie avec une autre molécule (qui peut être une alternative de première ou de deuxième ligne) 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.

Place du médicament

FYCOMPA (pérampanel) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez l'enfant âgé de 4 à 11 ans et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant âgé de 7 à 11 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par pérampanel devra être apprécié en tenant compte notamment de la tolérance du produit et du manque de données relatives aux effets du produit sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques.

Motif de l'examen	Extension d'indication chez l'enfant
Indications concernées	FYCOMPA (pérampanel) est indiqué en association dans le traitement : <ul style="list-style-type: none"> - des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants âgés de 4 à 11 ans ; - des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTP) chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI).
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données descriptives d'efficacité du pérampanel sur la fréquence des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez des enfants traités par un à trois antiépileptiques, mais eu égard : <ul style="list-style-type: none"> - au besoin médical partiellement couvert, - à l'absence de données contrôlées versus placebo et/ou comparateur actif, - au manque de données dans d'autres crises généralisées telles que les absences et les myoclonies, la Commission considère que FYCOMPA (pérampanel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant.
ISP	FYCOMPA (pérampanel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	FYCOMPA (pérampanel) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez l'enfant âgé de 4 à 11 ans et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant âgé de 7 à 11 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. Le bénéfice potentiel d'un traitement par pérampanel devra être apprécié en tenant compte notamment de la tolérance du produit et du manque de données relatives aux effets du produit sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques.
Population cible	FYCOMPA (pérampanel) dans ces indications pédiatriques est comprise entre 5 000 et 10 000 enfants au maximum.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de FYCOMPA (pérampanel) 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, comprimé pelliculé et FYCOMPA (pérampanel) 0,5 mg/mL suspension buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications pédiatriques suivantes :

- en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants âgés de 4 à 11 ans,
- en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI).

FYCOMPA (pérampanel) a obtenu l'AMM dans ces extensions d'indications le 10 novembre 2020.

Pour rappel, les spécialités FYCOMPA (pérampanel), comprimé pelliculé ont été évaluées par la Commission de la Transparence chez les patients âgés de 12 ans et plus, en association, dans le traitement des :

- crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire - AMM du 23 juillet 2012 (Avis du 24 juillet 2013² - SMR important, ASMR V) ;
- crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique - AMM du 22 juin 2015 (Avis du 5 octobre 2016³ - SMR important, ASMR V).

Les spécialités FYCOMPA (pérampanel), comprimés pelliculés ont fait l'objet d'un renouvellement d'inscription le 15 mai 2019⁴ (SMR important).

FYCOMPA (pérampanel) 0,5 mg/mL, suspension buvable (AMM du 19 septembre 2016) a fait l'objet d'un avis d'inscription le 4 septembre 2019⁵ (SMR important, ASMR V).

Le pérampanel est un antagoniste puissant non compétitif et hautement sélectif des récepteurs ionotropiques AMPA du glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau.

02 INDICATIONS

Fycompa (pérampanel) est indiqué en association dans le traitement des :

- crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 4 ans et plus ;
- crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) chez les patients âgés de 7 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI).

03 POSOLOGIE

Posologie

La dose de Fycompa doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse de chaque patient, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque.

Le pérampanel doit être pris par voie orale, une fois par jour au coucher. Le pérampanel sous forme de suspension peut être pris au cours ou en dehors des repas, mais de préférence toujours dans les mêmes conditions. Le relais entre les formulations en comprimé et en suspension doit être effectué avec précaution (voir rubrique 5.2).

Le médecin doit prescrire la formulation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids et de la dose.

² https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638077/fr/fycompa-perampanel-antiepileptique

³ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682097/fr/fycompa-perampanel

⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2972296/fr/fycompa

⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3106646/fr/fycompa-perampanel

Crises d'épilepsie partielles

Le pérampanel aux doses de 4 mg/jour à 12 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

Le tableau suivant présente une synthèse de la posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Adulte/adolescent (12 ans et plus)	Enfants (4 à 11 ans) ; pesant :		
		≥ 30 kg	20 à < 30 kg	< 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour (4 mL/jour)	2 mg/jour (4 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose d'entretien recommandée	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 6 mg/jour (8 à 12 mL/jour)	2 à 4 mg/jour (4 à 8 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	0,5 mg/jour (1 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour (24 mL/jour)	12 mg/jour (24 mL/jour)	8 mg/jour (16 mL/jour)	6 mg/jour (12 mL/jour)

Adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour (4 mL/jour) jusqu'à atteindre 12 mg/jour (24 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Enfants (de 4 à 11 ans) pesant ≥ 30 kg

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL/jour) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour (4 mL/jour) jusqu'à atteindre 12 mg/jour (24 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Enfants (de 4 à 11 ans) pesant entre 20 kg et < 30 kg

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL/jour) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 6 mg/jour (12 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 6 mg/jour (12 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/jour (2 mL/jour) jusqu'à atteindre 8 mg/jour (16 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie

du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Enfants (de 4 à 11 ans) pesant < 20 kg

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL/jour) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 2 mg/jour (4 mL/jour) à 4 mg/jour (8 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 4 mg/jour (8 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/jour (1 mL/jour) jusqu'à atteindre 6 mg/jour (12 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Crises généralisées tonico-cloniques primaires

Le pérampanel à une dose allant jusqu'à 8 mg/jour est efficace dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires.

Le tableau suivant présente une synthèse de la posologie recommandée pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 7 ans et plus. Des informations supplémentaires sont fournies sous le tableau.

	Adulte/adolescent (12 ans et plus)	Enfants (7 à 11 ans) ; pesant :		
		≥ 30 kg	20 à < 30 kg	< 20 kg
Dose initiale recommandée	2 mg/jour (4 mL/jour)	2 mg/jour (4 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)	1 mg/jour (2 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose d'entretien recommandée	Jusqu'à 8 mg/jour (Jusqu'à 16 mL/jour)	4 à 8 mg/jour (8 à 16 mL/jour)	4 à 6 mg/jour (8 à 12 mL/jour)	2 à 4 mg/jour (4 à 8 mL/jour)
Titration (par paliers)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	2 mg/jour (4 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	1 mg/jour (2 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)	0,5 mg/jour (1 mL/jour) (en respectant un délai minimal d'une semaine)
Dose maximale recommandée	12 mg/jour (24 mL/jour)	12 mg/jour (24 mL/jour)	8 mg/jour (16 mL/jour)	6 mg/jour (12 mL/jour)

Adultes et adolescents âgés de ≥ 12 ans

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien allant jusqu'à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose de 12 mg/jour (24 mL/jour), qui peut être efficace chez certains patients (voir rubrique 4.4). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Enfants (de 7 à 11 ans) pesant ≥ 30 kg

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 2 mg/jour (4 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs

influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 8 mg/jour (16 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour (16 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 2 mg/jour (4 mL/jour) jusqu'à atteindre 12 mg/jour (24 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Enfants (de 7 à 11 ans) pesant entre 20 kg et < 30 kg

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 4 mg/jour (8 mL/jour) à 6 mg/jour (12 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 6 mg/jour, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/jour (2 mL/jour) jusqu'à atteindre 8 mg/jour (16 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Enfants (de 7 à 11 ans) pesant < 20 kg

Le traitement par Fycompa doit être instauré à la dose de 1 mg/jour (2 mL/jour). La dose peut être augmentée par paliers de 1 mg (2 mL) (à intervalle d'une ou deux semaines, selon les facteurs influant sur la demi-vie indiqués ci-dessous) en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose d'entretien de 2 mg/jour (4 mL/jour) à 4 mg/jour (8 mL/jour). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 4 mg/jour (8 mL/jour), la posologie peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/jour (1 mL/jour) jusqu'à atteindre 6 mg/jour (12 mL/jour). Chez les patients dont les traitements concomitants n'entraînent pas une réduction de la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), il convient de respecter un délai d'au moins deux semaines entre chaque augmentation de dose. Chez les patients dont les traitements concomitants diminuent la demi-vie du pérampanel (voir rubrique 4.5), un délai d'au moins une semaine devra être observé.

Arrêt du traitement

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond. Cependant, compte tenu de sa demi-vie longue et de la diminution lente des concentrations plasmatiques qui en résulte, le pérampanel peut être arrêté brutalement en cas d'absolue nécessité.

Doses oubliées

Une seule dose oubliée : compte tenu de la demi-vie longue du pérampanel, le patient doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.

En cas d'oubli de plus d'une dose pendant une période continue de moins de cinq demi-vies (3 semaines pour les patients ne recevant pas de médicaments antiépileptiques induisant le métabolisme du pérampanel, 1 semaine pour les autres patients (voir rubrique 4.5)), il convient d'envisager la reprise du traitement à la dernière dose administrée.

Si un patient a arrêté le pérampanel pendant une période continue de plus de 5 demi-vies, il est conseillé de suivre les recommandations d'instauration du traitement initial indiquées ci-dessus.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Les études cliniques de Fycompa dans l'épilepsie n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. L'analyse des données de sécurité de 905 patients âgés traités par le pérampanel (dans le cadre d'études en double insu menées dans des indications autres que l'épilepsie) n'a mis en évidence aucune différence du profil de sécurité en fonction de l'âge. Couplés à l'absence de différence d'exposition au pérampanel liée à l'âge, ces résultats indiquent qu'aucune adaptation de la posologie n'est requise. Le pérampanel doit malgré tout être utilisé avec précaution chez les sujets

âgés, en raison des interactions médicamenteuses éventuelles chez des patients polymédiqués (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Les augmentations de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent reposer sur la réponse et la tolérance cliniques. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement peut être instauré à la dose de 2 mg (4 mL). La dose doit être augmentée par paliers de 2 mg (4 mL) à intervalles d'au moins 2 semaines, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose de pérampanel ne doit pas dépasser 8 mg. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du pérampanel n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans l'indication des crises d'épilepsie partielles ou chez les enfants âgés de moins de 7 ans dans l'indication des crises généralisées tonico-cloniques primaires.

Mode d'administration

Fycompa doit être pris par voie orale.

Préparation : l'adaptateur à pression pour flacon (PIBA) qui est fourni dans la boîte doit être inséré fermement dans le goulot du flacon avant utilisation et rester en place pendant toute la durée d'utilisation du flacon. Insérer la seringue pour administration orale dans l'adaptateur, retourner le flacon et prélever la dose. Refermer le flacon avec le bouchon après chaque utilisation. Le bouchon s'adapte correctement lorsque l'adaptateur est en place.

► Interactions entre Fycompa et les autres médicaments antiépileptiques (cf. 4.5 du RCP)

[...] Selon les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population de patients présentant des crises d'épilepsie partielles et de patients présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, la clairance totale de Fycompa a augmenté lors de l'administration concomitante de carbamazépine (multiplication par 3) et de phénytoïne ou d'oxcarbazépine (multiplication par 2), qui sont des inducteurs connus des enzymes du métabolisme (voir rubrique 5.2). Il convient de tenir compte de cet effet et de prendre les mesures appropriées lors de l'ajout ou du retrait de ces médicaments antiépileptiques au traitement d'un patient. [...]

04 BESOIN MEDICAL^{6,7,8}

Le terme d'épilepsie recouvre plusieurs maladies neurologiques ayant pour point commun la répétition de crises épileptiques spontanées.⁹ 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 ans. L'incidence annuelle chez l'enfant et l'adolescent est estimée à 70 nouveaux cas pour 100 000

⁶ HAS Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes - octobre 2020. Recommandations pour la pratique clinique. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes

⁷ NICE - Epilepsies: diagnosis and Management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance> - Last updated: 12 May 2021.

⁸ SRLF - SFMU. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. 2018.

⁹ L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes : 1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ; 2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ; 3. Diagnostic d'un syndrome épileptique. ILAE 2017.

individus. Chez l'adulte, elle est de 30 pour 100 000 de 20 à 64 ans et de 100 pour 100 000 chez les plus de 65 ans.¹⁰

Dans la mesure du possible, un diagnostic à trois niveaux (type de crise, type d'épilepsie, syndrome épileptique) doit être recherché, ainsi que l'étiologie de l'épilepsie.

Le point de départ de la classification de l'épilepsie est la détermination du type de crise.¹¹ Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau. Les crises sont classées en crises focales, crises généralisées et crises de point de départ inconnu.

Le deuxième niveau est le type d'épilepsie qui comprend les épilepsies généralisées, les épilepsies focales, les épilepsies généralisées et focales combinées, et les épilepsies de type inconnu.

Le troisième niveau est le diagnostic de syndrome épileptique, défini par l'association de caractéristiques cliniques et paracliniques, comme le type de crises, les caractéristiques d'EEG et d'imagerie. Il s'appuie souvent sur des caractéristiques dépendantes de l'âge comme l'âge de début et de rémission (le cas échéant), les facteurs déclenchants, la variation diurne, et parfois le pronostic.

L'étiologie se divise en six groupes étiologiques, sélectionnés pour leurs conséquences thérapeutiques potentielles. La neuro-imagerie, idéalement l'IRM morphologique, permet de diagnostiquer une étiologie structurelle à l'origine de l'épilepsie du patient. Les cinq autres groupes étiologiques sont génétique, infectieux, métabolique, immunitaire, et de cause inconnue. L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique.

De nombreuses épilepsies sont associées à des comorbidités, telles que des troubles d'apprentissage, des problèmes psychologiques et comportementaux. Il est important de tenir compte de ces comorbidités à chaque étape de la classification, afin de permettre une prise en charge appropriée.

La maladie revêt un certain nombre de spécificités chez l'enfant, de nature épidémiologique, étiologique, clinique ou thérapeutique. L'âge de début de la maladie détermine souvent le type du syndrome épileptique, dont la gravité varie en fonction de divers facteurs (état de maturation cérébrale, agression cérébrale sous-jacente, prédisposition génétique...). Les enfants ayant une épilepsie sont plus souvent atteints de pathologie neurodéveloppementale que la population générale des enfants du même âge. Les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents sont les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (environ 30 % des cas), le trouble du développement intellectuel et les troubles du spectre de l'autisme. Par ailleurs, les troubles anxiodépressifs sont également plus fréquents chez les enfants épileptiques.

Les épilepsies focales comprennent des crises à point de départ unifocal ou multifocal ainsi que des crises impliquant un hémisphère. L'EEG interictal montre typiquement des décharges épileptiformes focales, mais le diagnostic est d'abord clinique, soutenu par les résultats de l'EEG. Les répercussions cliniques en sont très variées et dépendent de la région impactée. La conscience peut être préservée ou altérée ; les manifestations cliniques peuvent être motrices ou sans signe moteur apparent. Il peut s'agir, par exemple, de signes cognitifs, sensoriels, végétatifs voire psychiatriques. Ces crises d'épilepsie sont les plus fréquentes et peuvent évoluer vers des crises bilatérales tonico-cloniques.

Les épilepsies généralisées (EG) se caractérisent par la survenue de crises généralisées (absences, crises tonico-cloniques et crises myocloniques, crises cloniques, toniques et atoniques). Elles se distinguent des épilepsies « focales » par le fait que les mécanismes impliqués concernent de manière bilatérale certaines structures cérébrales. La survenue de crises généralisées tonico-cloniques (CGTC) est l'un des plus importants facteurs de risque de complications et de comorbidités liés aux crises chez les patients épileptiques. Leur prévention est donc un aspect important de la prise en charge thérapeutique des épilepsies idiopathiques généralisées et des épilepsies focales.

¹⁰ Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.

¹¹ Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-42.

Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI)¹² sont un groupe fréquent et reconnu d'épilepsies généralisées. Les EGI répondent à des critères électrocliniques précis. Il s'agit d'EG dans lesquelles toutes les crises sont généralisées d'emblée, avec comme expression EEG une décharge généralisée, bilatérale, synchrone et symétrique. Les patients présentent en général un état intercritique normal, sans anomalies neurologiques ou neuroradiologiques. Les EGI incluent quatre syndromes épileptiques bien établis, défini par le type de crise principal et par l'âge de survenue : l'épilepsie-absences infantile, l'épilepsie-absences juvénile, l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques. Ces EG sont supposées avoir une étiologie génétique et leur apparition se produit presque toujours pendant l'enfance ou l'adolescence ; certains patients développent ce type d'épilepsie après la deuxième décennie de vie, rarement plus tard.

L'épilepsie-absences infantile débute généralement entre 4 et 8 ans, avec un pic d'apparition entre 5 et 7 ans. Cette épilepsie se caractérise par la survenue de très nombreuses absences quotidiennes qui durent 5 à 15 secondes et sont facilement déclenchées par l'hyperventilation. Ultérieurement, à l'approche de la puberté, des CGTC peuvent survenir.

L'épilepsie-absences juvénile débute entre 7 et 17 ans, avec un pic d'apparition entre 10 à 12 ans. Les absences sont moins fréquentes, plus longues, avec une rupture de contact moins complète que dans l'épilepsie-absences infantile. Les patients ont également plus souvent des CGTC et des myoclonies, qui peuvent parfois précéder l'apparition des absences.

L'épilepsie myoclonique juvénile apparaît entre 12 et 18 ans. Elle se caractérise par la survenue, le plus souvent matinale, de myoclonies bilatérales, sans troubles de la conscience, précédant parfois une CGTC ; des absences rares et brèves peuvent survenir.

L'épilepsie avec crises grand mal du réveil se caractérise par des CGTC survenant de façon élective dans les deux heures qui suivent le réveil. Elle débute entre 5 et 25 ans, principalement dans la deuxième décennie. Ce syndrome a été intégré avec les EGI caractérisées par des CGTC isolées, non liées au réveil, dans la catégorie « épilepsie avec CGTC prédominantes » ; des absences et des myoclonies peu fréquentes peuvent survenir.

Les traitements des épilepsies sont médicamenteux dans la grande majorité des cas. Ces traitements permettent de contrôler les crises dans une majorité des cas. Ils agissent à différents niveaux : blocage des canaux synaptiques sodium, potassium ou calcium, inhibition de certains acides aminés excitateurs, stimulation d'autres molécules ayant un effet inhibiteur comme le GABA. Ces molécules ont un profil d'efficacité qui diffère selon le type de syndrome épileptique. Le choix s'appuie donc sur le diagnostic syndromique, mais aussi sur l'âge, le sexe, l'existence d'éventuelles comorbidités associées, tout en tenant compte du profil de tolérance de la molécule.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Selon les études, le pourcentage de patients épileptiques nouvellement diagnostiqués insuffisamment contrôlés par les médicaments actuellement disponibles et/ou souffrant d'effets indésirables liés à la prise de ces médicaments varie entre 20 et 40%.

La mise à disposition de molécules plus efficaces et/ou présentant moins d'effets indésirables (sédation, troubles neuropsychiques, réactions cutanées, modifications du poids, troubles hématologiques et hépatiques...) permettrait d'améliorer le contrôle de la maladie et la qualité de vie des patients, en particulier dans les situations de pharmacorésistance¹³. Il persiste un besoin médical de nouvelles options thérapeutiques.

¹² Scheffer IE, et al. ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981. 22. 2017;58(4): 512-521.

¹³ 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).

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'extension des AMM. Les CCP de FYCOMPA (pérampanel) sont les médicaments utilisés chez l'enfant, en association à un autre traitement antiépileptique, dans le traitement :

- des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire et/ou
- des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les enfants atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

05.1 Médicaments

Antiépileptiques indiqués dans le traitement des crise partielles avec ou sans généralisation secondaire et/ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant. Ces médicaments sont tous pris en charge par l'Assurance Maladie.

NOM DCI (ATC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Blocage du canal Na⁺ - Atténuation de l'excitabilité neuronale				
TEGRETOL et génériques carbamazépine (Dérivés du carboxamide) Novartis Pharma	Chez l'enfant soit en monothérapie soit en association à un autre traitement antiépileptique • traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire; • traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques.	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
DI-HYDAN phénytoïne (Hydantoïne et dérivés) Efisiciens Limited	Chez l'enfant soit en monothérapie soit en association à un autre traitement antiépileptique; • traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire; • traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques.	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet
DIPHANTE Phénytoïne (Hydantoïne et dérivés) Cevibra	Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association. DIPHANTE ne doit jamais être utilisé pour traiter les crises d'absences.	20/03/2019 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association.

NOM DCI (ATC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
TRILEPTAL et génériques oxcarbazépine (Dérivés du carboxamide) Novartis Pharma	Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'enfant à partir de 6 ans	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet
		19/10/2001 (Inscription suspension buvable, en complément de gamme)		ASMR IV par rapport à la forme comprimé
LAMICTAL et génériques lamotrigine (Autres) GlaxoSmithKline	Enfants et adolescents de 2 à 12 ans : • Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées , incluant crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut • Traitement en monothérapie des absences typiques	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet
VIMPAT et génériques lacosamide (Autres) UCB Pharma	En monothérapie et 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	22/07/2015 (RI) 06/12/2017 (monothérapie) 17/10/2018 (enfant ≥ 4 ans)	Important	ASMR V
	En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les enfants âgés de 4 ans et plus présentant une épilepsie généralisée idiopathique chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique	07/04/2021 (Inscription extension)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Mécanisme d'action multiple / Autres				
DEPAKINE MICROPAKINE LP valproate de sodium (Dérivés d'acide gras) Sanofi-Aventis	Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut ; • Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Chez l'enfant : • 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.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet
		16/10/2002 (Inscription MICROPAKINE LP en complément de gamme)		Complément de gamme justifié (ASMR IV) utile notamment chez l'enfant de moins de 6 ans.
KEPPRA et génériques	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adolescent,	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet

NOM DCI (ATC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
lévétiracétam (Autres) UCB Pharma	l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.	16/06/2010		ASMR III en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans, au même titre que Keppra 100 mg/ml solution buvable avec seringue de 10 ml chez l'enfant âgé de plus de 4 ans dans cette indication
LEVIDCEN Lévétiracétam (Autres) Advicenne	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.	01/04/2015 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles
EPITOMAX et génériques topiramate (Autres) Janssen-Cilag	En monothérapie chez l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans , dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonicocloniques généralisées , ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
ZONEGRAN et génériques zonisamide (Autres) Eisai	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.	19/07/2017 (RI) 17/12/2014 (Inscription extension)	Important	Sans objet ASMR V par rapport aux autres médicaments antiépileptiques
Renforcement de la transmission synaptique GABAergique, inhibitrice				
GARDENAL et génériques phénobarbital (Barbiturique et dérivés) Sanofi-Aventis	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 ; • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.

NOM DCI (ATC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
KANEURON phénobarbital (Barbiturique et dérivés) Serb		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
*ALEPSAL phénobarbital/ caféine anhydre (Barbiturique et dérivés) Genevrier		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
RIVOTRIL clonazepam (Dérivés des BZD) Roche	Dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire , soit en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> • traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut; • traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet
URBANYL clobazam (Dérivés des BZD) Sanofi-Aventis	Chez l'enfant de plus de 6 ans, en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> • dans le traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. • dans le traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire). 	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet
LIKOZAM clobazam (Dérivés des BZD) Advicenne	En association avec un autre traitement antiépileptique chez 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 (Inscription)	Important	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.
SABRIL vigabatrine	En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes , avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet

NOM DCI (ATC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
(Dérivés d'acide gras) Sanofi-Aventis	associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.			
KIGABEK Vigabatrine (Dérivés d'acide gras) Orphelia Pharma	Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans : <ul style="list-style-type: none"> le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West), le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. 	05/06/2019	Important	ASMR V par rapport à SABRIL dans les indications de l'AMM
MYSOLINE primidone (Barbiturique et dérivés) Serb	Chez l'enfant soit en monothérapie soit en association à un autre traitement antiépileptique <ul style="list-style-type: none"> Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet
Blocage du canal Ca++ - Atténuation de l'excitabilité neuronale				
NEURONTIN et génériques gabapentine (Autres) Pfizer	En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 6 ans.	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet
		04/04/2001 (Extension d'indication)		ASMR V par rapport à EPITOMAX et LAMICTAL
ZARONTIN ethosuximide (Dérivé succinimide) Essential pharma LTD	<u>Chez l'enfant</u> : soit en monothérapie , soit en association à un autre traitement antiépileptique: <ul style="list-style-type: none"> traitement des épilepsies généralisées: absences, crises myocloniques et atoniques 	05/07/2017 RI	Important	

* Trois principaux mécanismes d'action sont décrits pour ces médicaments : Renforcement de la transmission synaptique GABAergique, inhibitrice ; Atténuation de la transmission synaptique glutamatergique, excitatrice. ; Atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone. Pour certaines molécules, les mécanismes semblent multiples (valproate de sodium, topiramate, zonisamide) ce qui pourrait expliquer leur plus large spectre d'efficacité.

- ▶ BRIVIACT (brivaracétam) - Autres (ATC : *Autres*) - dispose d'une AMM 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 (AMM du 11 juillet 2018). BRIVIACT (brivaracétam) a été évalué par la CT dans l'indication chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans - Avis CT du 6 juillet 2016 (SMR important - ASMR V par rapport aux autres antiépileptiques).
 La spécialité n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis chez l'enfant âgé de 4 ans et plus en l'absence de demande d'inscription par le laboratoire UCB Pharma dans cette extension d'indication. Il est néanmoins retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.
- ▶ ZEBINIX (eslicarbazépine) - Blocage des canaux Na⁺ (ATC : *Dérivé du carboxamide*) - dispose d'une AMM en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents (AMM du 8 décembre 2016). ZEBINIX (eslicarbazépine) a été évalué par la CT dans l'indication chez l'adulte (en association et en monothérapie chez l'adulte récemment diagnostiqué) - Avis CT du 22 septembre 2010 et du 19 septembre 2018 (SMR important, ASMR V).
 La spécialité n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis chez l'enfant âgé de 6 ans et plus en l'absence de demande d'inscription par le laboratoire dans cette extension d'indication. Il est néanmoins retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.
 Depuis le 19 février 2021, BIAL est le représentant local de ZEBINIX (eslicarbazépine) sur le territoire français et PharmaBlue en est l'exploitant en remplacement de EISAI SAS.
- ▶ OSPOLOT (sultiame) 50 mg et 200mg, comprimés (ATC *Autres*) - ATU de cohorte octroyée et débutée en mars 2015, renouvelée en le 29 mai 2020. Traitement du Syndrome de Pointes-Ondes Continues du sommeil (forme atypique d'épilepsie bénigne avec pointes centro-temporales) après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées. Il est néanmoins retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'indication spécifique de l'ATU.

Autres traitements médicamenteux

Chez tout patient sous traitement antiépileptique au long cours, quel que soit son âge et son sexe, une évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose doit être effectuée afin de mettre en place une démarche préventive au cas par cas, car il existe un risque de perturbation du métabolisme phosphocalcique et de déminéralisation osseuse.

La supplémentation en vitamine D peut être indiquée chez l'enfant et l'adolescent pendant la période de croissance et chez tous les patients en fonction de l'état de santé, des traitements (interaction avec le métabolisme phosphocalcique), de l'exposition au soleil, de la pigmentation cutanée, en cas de vie en institution et chez les personnes à mobilité réduite.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

En cas de pharmacorésistance, la chirurgie peut être envisagée lorsque la zone responsable des crises (zone épileptogène) est focale, unique et suffisamment à distance de régions hautement fonctionnelles (impliquées dans le langage, la motricité...).

Des approches dites palliatives, visant à diminuer la fréquence des crises font appel à des méthodes de neurostimulation. L'indication d'une stimulation du nerf vague (VNS) est posée avec l'aval du centre expert mais le suivi peut être fait par un neurologue, un neuropédiatre ou un médecin formé à l'épileptologie et à l'utilisation de la VNS ou une infirmière clinicienne/IPA formée, ce qui simplifie le suivi des patients.

Le régime cétogène reste une option thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes. Ces traitements de recours relèvent de centres experts.

Les règles hygiéno-diététiques sont importantes dans la prise en charge des épilepsies généralisées idiopathiques (EGI).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités FYCOMPA (pérampanel) dans les indications pédiatriques sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que BRIVIACT (brivaracétam) et ZEBINIX (eslicarbazépine) disposant d'une AMM pédiatrique, non évalués par la Commission.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Les spécialités FYCOMPA, comprimés de pérampanel (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg) et FYCOMPA, suspension orale de pérampanel 0,5 mg/mL disposent d'une AMM aux Etats-Unis dans le traitement :

- des **crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association ou en monothérapie**, chez les patients adultes et chez les adolescents et enfants âgés de **4 ans et plus**,
- des **crises généralisées tonico-cloniques primaires, en association**, chez les patients épileptiques âgés de **12 ans et plus**.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population
Royaume-Uni	Oui	AMM Européenne : En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants âgés de 4 à 11 ans atteints d'épilepsie » En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique
Allemagne	Evaluation en cours	
Pays-Bas		
Belgique	En cours	
Espagne		
Italie		

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 24 juillet 2013 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités) des spécialités FYCOMPA 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg comprimés pelliculés.
Indication	FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus.
SMR	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM
Place dans la stratégie thérapeutique	FYCOMPA constitue un moyen thérapeutique supplémentaire du traitement des crises d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients âgés de 12 ans et plus en cas d'échec aux monothérapies.
ASMR	FYCOMPA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) 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.
Etudes demandées	NA

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 5 octobre 2016 des spécialités FYCOMPA 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg comprimés pelliculés (Extension d'indication)
Indications	FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités FYCOMPA, en association à d'autres antiépileptiques, représentent une alternative supplémentaire dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
ASMR	Compte tenu de l'absence de comparaison du pérampanel avec les autres médicaments antiépileptiques disponibles dans l'indication, FYCOMPA en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres médicaments antiépileptiques, dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
Etudes demandées	NA

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 15 mai 2019 des spécialités FYCOMPA 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg comprimés pelliculés (Renouvellement d'inscription)
Indications	FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus. FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
SMR	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FYCOMPA reste important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de FYCOMPA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.
ASMR	NA
Etudes demandées	NA

Date de l'avis (Motif de la demande)	Avis du 4 septembre 2019 de la spécialité FYCOMPA 0,5 mg/mL suspension buvable (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indications	FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus. FYCOMPA est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par FYCOMPA 0,5 mg/ml, suspension buvable est important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	NA
ASMR	Cette présentation est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations FYCOMPA sous formes comprimés déjà inscrites.
Etudes demandées	NA

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription des spécialités FYCOMPA (pérampanel) dans les indications pédiatriques repose sur :

- l'extrapolation des données d'efficacité obtenues chez l'adulte et l'adolescent ;
- et les données de deux études cliniques ouvertes, non comparatives, réalisées chez l'enfant¹⁴:
 - l'étude de phase II, E007-G000-232 (NCT01527006)¹⁵ réalisée chez 50 enfants âgés de 2 à 11 ans ayant des crises d'épilepsie de tout type, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique et les données préliminaires de tolérance et d'efficacité du pérampanel, suspension buvable administrée en association à d'autres antiépileptiques,
 - l'étude pivot de phase III, E007-G000-311 (NCT02849626)¹⁶, multicentrique, réalisée chez 180 enfants âgés de 4 à 11 ans ayant des crises d'épilepsie partielles (CEP) avec ou sans généralisation secondaire ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) insuffisamment contrôlées, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du pérampanel, suspension buvable administrée en association à d'autres antiépileptiques.¹⁷

Les données d'efficacité clinique de l'étude de phase II ont été globalement similaires à celles recueillies dans l'étude 311. Toutefois, le nombre de patients était très faible et les résultats de cette étude n'ont apporté que peu d'informations concernant le profil de sécurité du produit. En outre, la méthode de dosage utilisée pour cette étude ayant été remise en question, les données de pharmacocinétique n'ont pas été considérées comme fiables. Seules les données cliniques de l'étude de phase III seront décrites dans l'avis.

Le laboratoire a également déposé une étude observationnelle rétrospective de phase IV (E2007-G000-506) réalisée aux Etats-Unis chez des enfants épileptiques âgés de 4 à 11 ans chez lesquels un traitement par pérampanel avait été instauré après le 1^{er} janvier 2014. Les données ont été collectées entre avril 2017 et avril 2019. Les premiers résultats concernant 68 enfants avaient fait l'objet d'une analyse intermédiaire.¹⁸ Cette étude sera brièvement décrite au paragraphe 08.4 Données d'utilisation.

¹⁴ EMA/CHMP/SAWP/17398/2018

¹⁵ Renfroe JB, Mintz M, Davis R. Adjunctive Perampanel Oral Suspension in Pediatric Patients From ≥ 2 to < 12 Years of Age With Epilepsy: Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy to Journal of Child Neurology 2019, Vol. 34(5) 284-294.

¹⁶ Fogarasi A, Flamini R, Muhl M, *et al.* Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to < 12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2020;61:125-37.

¹⁷ Rapports cliniques EISA daté du 25 octobre 2018.

¹⁸ Malhotra M, Moretz K, Wheless J. Study 506 - third interim analysis of a retrospective, phase IV study of perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: Paediatric subgroup (aged < 12 years) J Neurol Neurophysiol 2019, Volume 10.

08.1 Efficacité

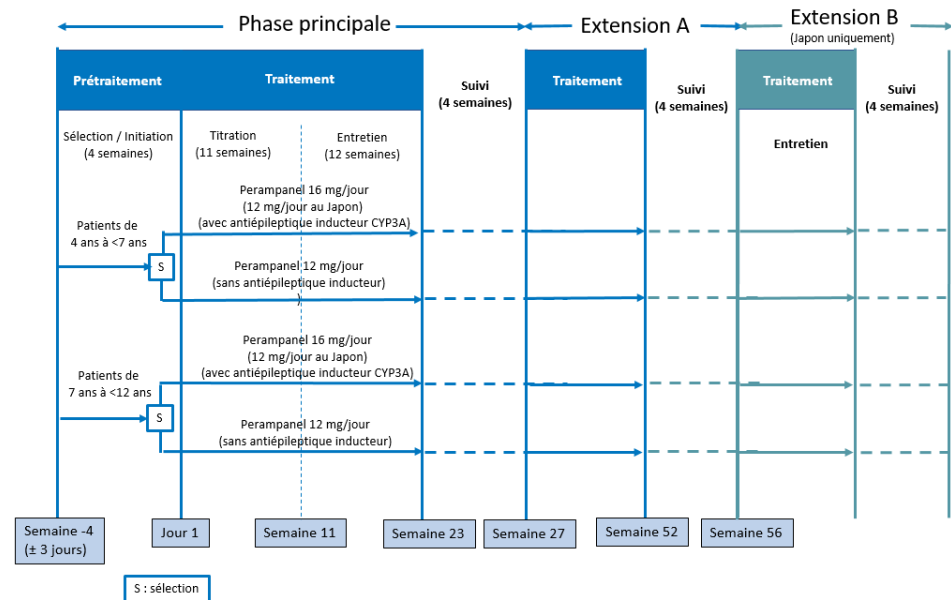
8.1.1 Etude de phase III (étude E007-G000-311)

Référence	<i>An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02849626
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et l'efficacité du pérampanel chez l'enfant, âgé de 4 à 11 ans ayant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire ou des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) insuffisamment contrôlées.
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, en ouvert, non-comparative
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 16/11/2016 (première visite du 1 ^{er} patient) Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20/07/2018 Etude conduite dans 80 centres dans 9 pays : Etats-Unis, France (5 centres, 10 patients inclus), Belgique, Espagne, Lettonie, Pologne, Hongrie, Japon, Corée
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic d'épilepsie avec crise d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou crise généralisée tonico-clonique primaire, selon la classification ILAE (1981)¹⁹. Le diagnostic devait avoir été établi au moins 6 mois avant la visite 1 sur la base des antécédents cliniques et d'un EEG correspondant au diagnostic ; des EEG normaux entre les crises étaient permis - Age 4 à 11 ans - Poids minimum 16 kg - Imagerie cérébrale (par exemple imagerie IRM ou TDM) écartant une cause progressive d'épilepsie - Au cours des 12 semaines ± 3 jours (4 semaines ± 3 jours au Japon) avant la visite 2, les patients devaient avoir eu au moins une crise d'épilepsie partielle (simple avec signes moteurs, complexes avec généralisation secondaire ou non) ou une crise généralisée tonico-clonique (<i>amendement 1</i>) - Patient en cours de traitement avec des doses stables de 1 à 3 médicaments antiépileptiques (maximum autorisé). Les doses devaient être stables depuis au moins 4 semaines (<i>amendement 1</i>) ; dans le cas où un nouvel antiépileptique avait été instauré, la dose devait être stable depuis au moins 8 semaines. Les patients ne devaient pas recevoir plus d'un médicament antiépileptique inducteur enzymatique (AEIE) du cytochrome CYP3A (carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine ou eslicarbazépine) parmi les antiépileptiques reçus (l'implantation d'un stimulateur du nerf vague [SNV] était compté comme l'un des 3 antiépileptiques autorisés)
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pseudo-crisés (crises psychogènes non épileptiques) ou antécédent de pseudo-crisés au cours des 5 ans précédant l'inclusion - Antécédents d'état de mal épileptique ayant nécessité une hospitalisation au cours des 6 mois précédant l'inclusion - Chirurgie de l'épilepsie prévue/programmée dans les 6 mois précédant la visite 1 - Maladie cliniquement significative qui, selon l'investigateur, pourrait nuire à la sécurité du patient ou interférer avec les évaluations de l'étude. - Utilisation concomitante de felbamate comme antiépileptique pendant moins de 2 ans ou à une dose non stable sur une période d'au moins 8 semaines avant la visite 1. Si le patient avait reçu du felbamate antérieurement, le traitement devait avoir été arrêté 8 semaines avant la visite 1 - Utilisation concomitante de vigabatrine dans les 5 mois précédant la visite 1 - Utilisation concomitante de cannabinoïdes

¹⁹ Scheffer IE, et al. ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981. 22. 2017;58(4): 489-501512-521.

- Utilisation de benzodiazépines comme antiépileptique avec une dose instable sur une période d'au moins 4 semaines avant la visite 1. Les benzodiazépines pouvaient être utilisées comme médicament de secours pour le contrôle des convulsions ;
- Stimulateur du nerf vague (SNV) implanté moins de 5 mois avant la visite 1, ou modifications des paramètres du SNV dans les 4 semaines précédant la visite 1
- Régime cétogène non stable au cours des 4 semaines précédant la visite 1

Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Traitement : pérampanel, suspension buvable 0,5 mg/ml administré quotidiennement à l'heure du couché

Période de pré-inclusion (jusqu'à 4 semaines)

Stratification sur l'âge (≥ 4 à <7 ans, 7 à <12 ans) avec au moins 30% des patients à inclure âgés d'au moins 4 ans et de moins de 7 ans pour chaque type de crises (au moins 36 patients avec CEP et au moins 12 patients avec CGTCP)

Période de titration (11 semaines).

Les posologies étaient augmentées par pallier de 2 mg/j avec un intervalle entre deux administrations d'au moins une semaine selon la réponse clinique et la tolérance au traitement du patient :

- Patient recevant un antiépileptique inducteur enzymatique CYP3A : dose initiale de 4 mg/j, avec un maximum de 16 mg/j
- Patients ne recevant pas d'antiépileptique inducteur enzymatique CYP3A : dose initiale de 2 mg/j, avec une dose maximale de 12 mg/j
- Les doses maximales étaient respectivement de 12 et 8 mg/j chez les patients japonais.

Période d'entretien de 12 semaines

Période de suivi de 4 semaines

Période d'extension : jusqu'à S52

Des ajustements de doses multiples par pallier de 2 mg étaient autorisés au cours de ces 3 périodes. En cas d'intolérance à la dose de 2 mg, les patients sortaient de l'étude.²⁰

Traitements concomitants :

Les inducteurs enzymatiques du cytochrome C3A (autres que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne et l'eslicarbazépine), notamment rifampicine, troglitazone, millepertuis, éfavirenz, névirapine, glucocorticoïdes (hors usage topique), modafinil, pioglitazone et rifabutine n'étaient pas autorisés et devaient être interrompus dans les 28 jours avant la visite 1.

²⁰ La posologie d'AMM recommandée permet de diminuer à 1 mg/ jour.

	Aucune modification des médicaments antiépileptiques concomitants n'était autorisée au cours de l'étude. Les modifications des paramètres d'un stimulateur du nerf vague n'étaient pas autorisées au cours de l'étude.
Critère de jugement principal	Incidence des événements indésirables²¹, paramètres biologiques, signes vitaux, paramètres ECG dans les deux groupes d'âge CEP et CGTCP.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation médiane de la fréquence des crises sur 28 jours pendant la période de traitement (période de titration et période d'entretien) et pendant la période d'extension A²², par rapport à la période de prétraitement. La fréquence des crises sur 28 jours est le nombre de crises sur l'ensemble de l'intervalle de temps divisé par le nombre de jours dans l'intervalle multiplié par 28. - Proportion de patients répondeurs à 25%, 50% ou 75% (réduction de la fréquence des crises de 25%, 50% ou 75% par rapport à la période de prétraitement) pendant la période d'entretien et pendant la phase d'extension A. - Proportion de patients libres de tout type de crise pendant la période d'entretien et pendant la phase d'extension A. - Score au questionnaire CGIC (<i>Clinical Global Impression of Change</i>). - Variations à S23 et S52 par rapport à l'état initial : du score ABNAS²³ (<i>Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule</i>), du score CBCL²⁴ (<i>Child Behavior Checklist</i>) et du score LGPT²⁵ (<i>Lafayette Grooved Pegboard Test</i>) - Paramètres de croissance et de développement (taille, poids, bilan thyroïdien, facteur de croissance apparenté à l'insuline [IGF-1]). - Pourcentage de patients (âgés de 6 ans ou plus) ayant des idées et comportements suicidaires, et leur intensité évaluée à l'aide du score C-SSRS (<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>). - Variations à S23 et S52 par rapport à l'inclusion du score de qualité de vie EQ-5D-Y²⁶.
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure dans le groupe d'âge 4 à 6 ans un minimum de 30% des patients pour chaque type de crise. Un échantillon d'au moins 160 patients (avec un maximum de 40 patients ayant des CGTCP) a été jugé suffisant pour évaluer la tolérance dans le groupe d'âge concerné par l'étude. (<i>amendement du 19/10/2017</i>)
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyses descriptives du critère principal et des critères secondaires</u> <u>Population d'analyse</u> Safety analysis set (SAS) : patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant fait l'objet d'au moins une évaluation de la tolérance post dose Full Analysis Set (FAS) : patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins une évaluation d'efficacité post-dose.

²¹ Un événement indésirable survenu sous traitement était défini comme un EI :

- Apparu au cours de la période de traitement et absent lors de la période de prétraitement
- Ayant été présent lors de la période de prétraitement et survenant à nouveau pendant le traitement
- Présent lors de la période de prétraitement et s'étant aggravé pendant le traitement, lorsque l'EI était continu

²² Sur des périodes de 13 semaines : S1-S13, S14-S26, S27-S39, S40-S52, S53-S65

²³ ABNAS mesure les fonctions cognitives au travers de 5 items : fatigue, ralentissement, mémoire, concentration, coordination motrice et langage chacun selon une échelle de 4 niveaux.

²⁴ *Child Behavior Check List* : échelle globale d'évaluation de la psychopathologie des enfants dont le questionnaire comprend deux sous-échelles : la sous-échelle des problèmes de comportement et la sous-échelle des compétences sociales. Il existe un module d'évaluation des enfants d'âge pré-scolaire (1½-5 ans) et un module d'évaluation pour les enfants scolarisés (6-18 ans).

²⁵ *Lafayette Grooved Pegboard Test* : test de dextérité manipulatrice qui consiste en une matrice métallique de 25 trous avec des fentes placées au hasard. Le sujet doit insérer 25 chevilles pour les enfants âgés de 8 ans ou plus ou 10 piquets pour les enfants âgés de moins de 8 ans avec chaque main. La tâche était chronométrée jusqu'à un maximum de 300 secondes. Un temps plus court indique une dextérité accrue.

²⁶ Pour les patients ayant un handicap mental et les enfants âgés de 4 à 7 ans, les soignants ou les parents ont rempli le proxy EQ-5D-Y. Pour les enfants de 8 à 11 ans sans handicap mental, les enfants ont auto-complété le questionnaire EQ-5D-Y. Les enfants âgés de 8 à 11 ans avec handicap physique mais sans incapacité mentale pouvaient avoir le questionnaire EQ-5D-Y lu et leurs réponses étaient enregistrées par un soignant, parent ou coordonnateur d'étude.

L'EQ-5D-Y est un instrument développé par EuroQol pour évaluer la Qualité de Vie chez les enfants de 15 ans et moins autour de 5 items évalués : la mobilité, les soins personnels, la capacité à participer aux activités habituelles, la douleur et l'anxiété / dépression.

Résultats :

Effectifs

Au total, 180 patients ont été inclus dans l'étude :

- crises d'épilepsie partielles (CEP) n=149, avec généralisation tonico-clonique secondaire (CGTCS) n=54
- crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) n=31, CGTCP avec un diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) n=24.

Les arrêts de traitement sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Arrêts de traitement et motifs

	CEP N=149	CGTCP N=31	CGTCS N=54	Total N=180
Arrêts de traitement, n (%)	27 (18,1)	7 (22,6)	6 (11,1)	34 (18,9)
Motifs, n (%) :				
EI	11 (7,4)	3 (9,7)	2 (3,7)	14 (7,8)
Choix du patient	6 (4,0)	1 (3,2)	1 (1,9)	7 (3,9)
Effet inadéquat du traitement	6 (4,0)	2 (6,5)	0	8 (4,4)
Retrait de consentement	1 (0,7)	1 (3,2)	1 (1,9)	2 (1,1)
Autre	3 (2,0)	0	2 (3,7)	3 (1,7)

Dix-sept patients (9,4%) ont présenté des déviations majeures au protocole : 9 (6,0%) patients de la cohorte CEP (5 patients dans le sous-groupe CGTCS) ; 8 (25,8%) patients de la cohorte CGTCP.

Les déviations au protocole les plus fréquentes ont été le non-respect des critères d'inclusion (6 patients, 3,3%) et la posologie d'un antiépileptique concomitant non stable au cours de la pré-inclusion ou du traitement (6 patients, 3,3%).

La durée médiane d'exposition au pérampanel, similaire dans les deux groupes d'âge a été de 22,9 semaines (0 - 27 semaines) : CEP (23,0), CGTCS (23,0) et CGTCP (22,4). La posologie moyenne, comprise entre 4 et 8 mg/jour pour la majorité des patients (52,2%), a été de $7,0 \pm 2,64$ mg/jour (2 - 14), similaire entre les cohortes et entre les deux groupes d'âge.

Au 20 juillet 2018, parmi les 136/180 patients inclus dans la phase d'extension de 52 semaines, 132 patients avaient reçu une dose de traitement. Chez ces patients, la durée médiane d'exposition était de 37,2 semaines (0 - 54) ; la posologie moyenne de pérampanel administrée était de $7,3 \pm 2,81$ mg/jour. Au total, 83 patients étaient en cours de traitement ; 9 patients avaient arrêté le traitement ; 43/180 patients (23,9%) avaient été traités 52 semaines.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 180 patients dont 65 patients japonais ont été inclus dans l'étude.

Les principales caractéristiques de la maladie épileptique à l'inclusion sont décrites Tableau 2.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	CEP N =149	CGTCP N=31	CGTCS N=54	Total N=180
Age				
Moyenne (ET)	8,1 (2,10)	8,5 (2,03)	7,7 (1,99)	8,1 (2,09)
Médiane (min-max)	8,0 (4-11)	9,0 (5-11)	8,0 (4-11)	8,0 (4-11)
Groupe d'âge				
4 à 6 ans	40 (26,8)	6 (19,4)	17 (31,5)	46 (25,6)
7 à 11 ans	109 (73,2)	25 (80,6)	37 (68,5)	134 (74,4)
Etiologie n (%)				

Inconnue	60 (40,3)	19 (61,3)	27 (50,0)	79 (43,9)
Anomalie struct. cerveau / malformation	31 (20,8)	1 (3,2)	8 (14,8)	32 (17,8)
Infection SNC	16 (10,7)	0	3 (5,6)	16 (8,9)
Événement périnatal	14 (9,4)	1 (3,2)	7 (13,0)	15 (8,3)
Génétique	6 (4,0)	4 (12,9)	2 (3,7)	10 (5,6)
Lésion à la tête/trauma crânien	6 (4,0)	1 (3,2)	2 (3,7)	7 (3,9)
Antécédent familial d'épilepsie	3 (2,0)	4 (12,9)	0	7 (3,9)
Autres	9 (6,0)	1 (3,2)	3 (5,6)	10 (5,6)
Ancienneté du diagnostic (années)				
Médiane	5,6	5,4	5,6	5,6
Min-max	0,53-11,90	0,53-11,59	0,53-11,27	0,53-11,90
Antiépileptiques à l'inclusion, n (%)				
1	27 (18,1)	8 (25,8)	11 (20,4)	35 (19,4)
2	83 (55,7)	17 (54,8)	29 (53,7)	100 (55,6)
3	39 (26,2)	6 (19,4)	14 (25,9)	45 (25,0)
Types de crise partielles %	99,3 (n=148)	22,6 (n=7)	100 (n=54)	86,1 (n=155)
Sans signes moteurs	12,8	16,1	11,1	13,3
Avec signes moteurs	30,9	16,1	29,6	28,3
Complexe	77,9	12,9	64,8	66,7
Complexe avec général. secondaire	55,0	6,5	100	46,7
Types de crises généralisées %	16,1 (n=24)	100 (n=31)	16,7 (n=9)	30,6 (n=55)
Absence	6,0	51,6	3,7	13,9
Myoclonic	8,1	54,8	5,6	16,1
Clonique	4,1	32,3	5,6	8,9
Tonique	3,4	35,5	7,4	8,9
Tonico-clonique	2,7	87,1	3,7	17,2
Atonique	6,0	19,4	7,4	8,3
AE inducteurs %				
Carbamazépine	17,4	0,0	14,8	14,4
Oxcarbazépine	12,1	3,2	5,5	10,6
Phénytoïne	2,0	3,2	1,9	2,2
AE non inducteurs les plus fréquents %				
Acide valproïque	36,0	17,2	32,0	32,7
Lévétiracétam	33,1	44,8	34,0	35,2
Benzodiazépines*	33,6	29,0	37,0	32,8
Lamotrigine	25,7	34,5	28,0	27,3
Topiramate	16,2	24,1	22,0	17,6
Zonisamide	13,2	6,9	10,0	12,1
Phénobarbital	8,8	0,0	12,0	7,3

* Benzodiazépines : diazépam, clobazam ou clonazépam

Les types de crise les plus fréquents étaient :

- dans la cohorte CEP, la crise partielle complexe (77,9%) et la crise partielle complexe avec généralisation secondaire (55,0%); la localisation de la région épileptogène symptomatique suspectée (n=119/149, 88%) était située au niveau du lobe : temporal (35,6%), frontal (36,3%), pariétal (15,6%), occipital (13,3%), autre (20%).
- dans la cohorte CGTCP, la crise tonico-clonique (87,1%), la crise myoclonique (54,8%) et l'absence (51,6%).

Au total, 167 patients (92,8%) avaient été antérieurement traités par un antiépileptique (AE) avant l'inclusion dans l'étude. Les antiépileptiques le plus fréquemment utilisés étaient les suivants : dans la cohorte CEP, carbamazépine (34,2%), clobazam (30,9%), clonazépam (24,2%) ; dans la cohorte CGTCP, ethosuximide (22,6%), clobazam (16,1%), clonazépam (16,1%), carbamazépine (12,9%).

A l'inclusion, le nombre de patients traités par 1, 2 ou 3 AE était respectivement de 5 (10,9%), 29 (63,0%) et 12 (26,1%) dans le sous-groupe des enfants âgés de 4 à 6 ans ; 30 (22,4%), 71 (53,0%) et 33 (24,6%) dans le sous-groupe des enfants âgés de 7 à 11 ans ; 47/149 patients

(31,5%) de la cohorte CEP étaient traités par un antiépileptique inducteur enzymatique (carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne), 2/31 (6,5%) dans la cohorte CGTCP.

Les traitements antiépileptiques concomitants les plus fréquents sont cités dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Traitements antiépileptiques concomitants classés par cohorte au cours de l'étude

Caractéristiques	CEP N =149	CGTCP N=31	CGTCS N=54	Total N=180
AE inducteurs %				
Carbamazépine	17,4	0,0	14,8	14,4
Oxcarbazépine	12,1	3,2	5,6	10,6
Phénytoïne	2,0	3,2	1,9	2,2
AE non inducteurs les plus fréquents %				
Acide valproïque	32,9	19,4	29,6	30,6
Lévétiracétam	30,9	41,9	31,5	32,8
Benzodiazépines*	68,5	71,0	81,5	68,9
Lamotrigine	23,5	32,3	25,9	25,0
Topiramate	14,8	22,6	20,4	16,1
Zonisamide	12,1	6,5	9,3	11,1
Phénobarbital	8,1	0,0	11,1	6,7

* Benzodiazépines : diazépam, clobazam ou clonazépam

Tableau 4 : Traitements antiépileptiques concomitants classés par tranche d'âge au cours de l'étude

Caractéristiques	4 à 6 ans N=46	7 à 11 ans N=134	Total N=180
AE inducteurs %			
Carbamazépine	13,0	14,9	14,4
Oxcarbazépine	10,9	10,4	10,6
Phénytoïne	0	3,0	2,2
AE non inducteurs les plus fréquents %			
Acide valproïque	32,6	29,9	30,6
Lévétiracétam	32,6	32,8	32,8
Benzodiazépines*	84,8	63,4	68,9
Lamotrigine	23,9	25,4	25,0
Topiramate	15,2	16,4	16,1
Zonisamide	17,4	9,0	11,1
Phénobarbital	6,5	6,7	6,7

► Critères de jugement principal, population d'analyse SAS

Les données de tolérance seront décrites dans le paragraphe 08.3.1

► Critères de jugement secondaires, population FAS

Les fréquences des différentes crises d'épilepsie sur 28 jours et les pourcentages de répondeurs et de patients libres de crise sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Fréquence des crises sur 28 jours (en pré-inclusion et en période de traitement) et variation de la fréquence sous traitement par rapport à la période de pré-inclusion (FAS), pourcentages de patients répondeurs ($\geq 50\%$ de réduction de la fréquence des crises) et de patients libres de crise à S23 (FAS)

Traitement	4 à 6 ans N=46	7 à 11 ans N=134
CEP		
Nombre de patients	40	108
Fréquence initiale, médiane (min max)	18,67 (0,5 - 932,6)	26,96 (0,5 - 1028,5)
Fréquence en période de traitement	13,16 (0,0 - 442,5)	14,89 (0,0 - 635,5)
Variation en % [IC 95%]	-42,65 [-56,34 ; -26,32]	-40,11 [-53,32 ; -30,77]
% de patients répondeurs*, n (%)	18 (45,0%)	51 (47,2%)
% de patients libres de crise	3 (7,5%)	14 (13,0%)
CGTCP (avec un diagnostic d'EGI)		
Nombre de patients	3	19
Fréquence Initiale, médiane (min max)	1,08 (0,3 - 4,0)	3,11 (0,9 - 50,2)
Fréquence en période de traitement	1,74 (0,0 - 14,2)	0,85 (0,0 - 47,4)
Variation en % [IC 95%]	-56,52 [-100,00 ; 1217,57]	-81,94 [-100 ; -17,68]
% patients répondeurs*, n (%)	2 (66,7%)	12 (63,2%)
% patients libres de crise	2 (66,7%)	10 (52,6%)
Absences		
Nombre de patients	2	6
Fréquence Initiale, médiane (min max)	10,39 (9,3 - 11,5)	76,95 (2,9 - 686,5)
Fréquence en période de traitement	11,46 (3,8 - 19,1)	75,6 (0,2 - 822,6)
Variation en % [IC 95%]	18,98 [-66,50 ; 104,55]	0,78% [-94,38 ; 27,25]
% de patients répondeurs*, n (%)	0	1 (16,7%)
% de patients libres de crise	0	1 (16,7%)
Myoclonique		
Nombre de patients	3	9
Fréquence Initiale, médiane (min max)	198,15 (67,7 - 328,5)	13,00 (1,8 - 116,1)
Fréquence en période de traitement	404,86,46 (22,3 - 509,1)	12,73 (0,0 - 110,8)
Variation en % [IC 95%]	54,96 [-67,1 ; 104,3]	-9,86 [-71,31 ; 78,18]
% de patients répondeurs*, n (%)	1 (33,3%)	3 (33,3%)
% de patients libres de crise	0	1 (11,1%)
CGTCS		
Nombre de patients	17	37
Fréquence Initiale, médiane (min max)	10,77 (1,0 - 333,9)	10,37 (1,0 - 483,3)
Fréquence en période de traitement	5,33 (0,2 - 286,8)	4,58 (0,0 - 211,3)
Variation en % [IC 95%]	-56,34 [-78,12 ; -39,13]	-60,61 [-75,89 ; -42,54]
% de patients répondeurs*, n (%)	12 (70,6%)	23 (62,2%)
% de patients libres de crise	3 (17,6%)	7 (18,9%)

* $\geq 50\%$ de réduction de la fréquence des crises

Données de pharmacocinétique

Des réserves sur les posologies initialement proposées par le laboratoire avait été émise par l'EMA. Un premier modèle pharmacocinétique de population à partir des données pharmacocinétiques de 20 études de phase I chez l'adulte, de 6 études de phase II/III chez l'adulte et l'adolescent, et des études 232 et 311 chez l'enfant avait été élaboré. Mais une étude de simulation, réalisée à partir de ce modèle, a montré une possible surexposition chez l'enfant âgé de 4 à 6 ans avec un schéma posologique fixe, suggérant qu'un effet du poids sur la clairance du pérampanel devait être pris en compte.

Un deuxième modèle pharmacocinétique de population excluant les données de l'étude 232 (considérées comme non fiables) a été utilisé dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans. Cette analyse a montré un net effet du poids sur la clairance du pérampanel ; un schéma posologique dans la population pédiatrique âgée de 4 à 11 ans selon trois catégories de poids (< 20 kg, 20-30 kg et > 30 kg) a alors été établi.

08.2 Qualité de vie

Des données de qualité de vie ont été recueillies à titre exploratoire à l'aide de l'échelle EQ-5D-Y au cours de l'étude 311, réalisée en ouvert, non comparative ; aucun résultat ne peut donc être retenu pour ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Au cours de l'étude 311, la durée médiane d'exposition a été de 23 semaines dans la cohorte CEP et la cohorte CGTCS et de 22,4 semaines dans la cohorte CGTCP. La posologie moyenne a été de $9,6 \pm 3.52$ mg/j dans le groupe des patients ayant un traitement concomitant par AEIE et de $7,2 \pm 3.09$ mg/j dans le groupe des patients non traités par AEIE.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude 311 et de son extension sont données Tableau 6.

Tableau 6 : Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude et de son extension

N patients (%)	CEP N =149	CGTCP N=31	CGTCS N=54	Total N = 180
Au moins un EI	136 (91,3)	26 (83,9)	53 (98,1)	162 (90,0)
EI sévère	12 (8,1)	5 (16,1)	4 (7,4)	17 (9,4)
Au moins un EI relié au traitement	97 (65,1)	25 (80,6)	36 (66,7)	122 (67,8)
Au moins un EI grave	27 (18,1)	5 (16,1)	14 (25,9)	32 (17,8)
EI ayant conduit à un arrêt de traitement	16 (10,7)	5 (16,1)	2 (3,7)	21 (11,7)
EI ayant conduit à une réduction de posologie	62 (41,6)	13 (41,9)	22 (40,7)	75 (41,7)

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude 311 (23 semaines de traitement) sont données Tableau 7.

Tableau 7 : Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude 311

N patients (%)	CEP N =149	CGTCP N=31	CGTCS N=54	Total N = 180
Au moins un EI	134 (89,9)	26 (83,9)	53 (98,1)	160 (88,9)
EI sévère	10 (6,7)	4 (12,9)	4 (7,4)	14 (7,8)
Au moins un EI relié au traitement	95 (63,8)	25 (80,6)	36 (66,7)	120 (66,7)
Au moins un EI grave	23 (15,4)	4 (12,9)	13 (24,1)	27 (15,0)
EI ayant conduit à un arrêt de traitement	14 (9,4)	3 (9,7)	2 (3,7)	17 (9,4)
EI ayant conduit à une réduction de posologie	60 (40,3)	13 (41,9)	22 (40,7)	73 (40,6)

Les EI ont conduit à une réduction de posologie chez 73 patients (40,6%). Les EI le plus fréquemment rapportés ont été les suivants : somnolence (26,1%), nasopharyngite (19,4%), vertige (12,8%), irritabilité (12,8%), pyrexie (12,8%), vomissements (11,1%), agressivité (8,9%).

Des EI ont été rapportés chez 45 patients (97,8%) dans le groupe d'âge 4 à 6 ans, chez 115 patients (85,8%) dans le groupe d'âge 7 à 11 ans : 40 patients (83,3%) dans la cohorte traitée avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques²⁷ (AEIE) et 120 patients (90,9%) dans la cohorte sans AEIE.

²⁷ carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine ou phénytoïne

Les EI rapportés ont été reliés au traitement chez 38 patients (82,6%) dans le groupe 4 à 6 ans, chez 82 patients (61,2%) dans le groupe 7 à 11 ans, chez 29 patients (60,4%) dans la cohorte avec AEIE et chez 91 patients (68,9%) dans la cohorte sans AEIE. Les EI reliés au traitement par l'investigateur le plus souvent rapportés ont été les suivants : somnolence (n=40, 22,2%), vertige (n=22, 12,2%), irritabilité (n=20, 11,1%), agressivité (n=15, 8,3%), fatigue (n=9, 5,0%).

Parmi les EI graves, les EI suivants ont été rapportés : épilepsie n=3, crise focale dyscognitive n=1, CGTC n=2, petit mal n=1, encéphalite de Rasmussen n=1, crise d'épilepsie n=3 (n=4 pour la cohorte avec extension), crises groupées n=2, CGTC n=2 (au cours de l'extension). Un EI (considéré comme non relié au traitement par l'investigateur) a été fatal dans le groupe CEP (myocardite virale chez un enfant âgé de 4 ans).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont concerné 17 patients (9,4%) ; les troubles neurologiques et psychiatriques ont été les plus fréquents : trouble de l'équilibre, troubles cognitifs n=1, vertige n=1, dysarthrie n=1, crise focale dyscognitive, encéphalite de Rasmussen n=1, épilepsie n=2, agressivité n=3, irritabilité n=3.

Des EI reliés à des troubles psychotiques ont été rapportés chez 7 patients (3,9%) ; 2 patients ont arrêté l'étude en raison de cet événement (bradyphrénie n=1, comportement anormal n=1). Des EI reliés à l'hostilité/ agressivité ont été rapportés chez 55 patients (30,6%) ; 9 patients ont arrêté l'étude en raison de cet événement (agressivité n=3, irritabilité n=3, trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur n=1, humeur altérée n=1, comportement anormal n=1). L'évaluation de la suicidalité à l'aide du C-SSRS (réalisée chez les enfants âgés de 6 ans et plus) n'a identifié aucune nouvelle information de sécurité.

Des EI reliés à des réactions cutanées ont été rapportés chez 26 patients (rash, eczéma, urticaire) : 22 patients dans la cohorte CEP, 4 patients dans la cohorte CGTCP. Aucun de ces EI n'a été lié à un EIG. Sept patients supplémentaires ont rapporté un EI lié à une réaction cutanée au cours de l'extension.

Les valeurs hématologiques et biologiques moyennes observées n'ont pas montré de modification cliniquement importante au cours de l'étude. Des résultats hématologiques anormaux ont été rapportés chez 12 patients : baisses de l'hémoglobine (n=2), baisses des neutrophiles (n=10). Des résultats biologiques anormaux ont été rapportés chez 7 patients dont des élévations de GGT chez 5 patients, avec élévation des ALAT chez un patient. Aucune anomalie de laboratoire n'a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude. Aucune anomalie hématologique ou biologique n'a été qualifiée d'EIG.

Des modifications des signes vitaux reliées à des EI ont concerné 23 patients (12,8%) dont un EIG lié à une hyperthermie (dans le sous-groupe CTCS). Aucune anomalie marquée des paramètres ECG n'a été considérée comme un EI.

Aucune modification cliniquement importante des paramètres EEG, des scores ABNAS, CBCL, LGPT et des paramètres de croissance n'a été rapportée.

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

Le résumé des risques du PGR de FYCOMPA (pérampanel) (version 4.2 du 11 mars 2016) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Vertiges- Somnolence- Agressivité- Troubles de l'équilibre, ataxie et chutes (en particulier chez les personnes âgées)- Interaction avec les contraceptifs contenant le lévonorgestrel, ou exposition non intentionnelle lors de la grossesse- Prise de poids
--------------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Vision trouble - Suicide
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'utilisation abusive, mésusage, dépendance et suicide - Utilisation hors-AMM - Photosensibilité cutanée - Erreurs médicamenteuses (en particulier pour la formulation suspension orale)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les moins de 12 ans - Impact sur la fonction cognitive et la croissance dans la population pédiatrique - Tolérance long terme chez les adolescents et les adultes - Utilisation lors de la grossesse et la lactation - Effets long terme de la fixation du pérampanel sur l'élastine, la mélanine et les cellules hépatiques - Utilisation chez les patients avec maladie cardiovasculaire, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, antécédent d'infarctus du myocarde ou toute mise en évidence d'un facteur de risque d'allongement de l'intervalle QT - Utilisation chez les patients avec antécédent de trouble psychotique ou de tentative de suicide dans les 2 années précédentes - Utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique liée à un médicament concomitant ou une maladie sous-jacente hépatique - Utilisation chez les patients avec antécédent de dépendance médicamenteuse ou alcoolique - Utilisation chez les patients en cours de traitement par vigabatrine - Utilisation chez les patients avec maladie rénale ou respiratoire significative - Utilisation chez les personnes âgées épileptiques avec une surveillance particulière pour les vertiges, troubles de l'équilibre ou chutes - Réactions idiosyncratiques liées à des métabolites actifs

Source : Tableau 38 du PGR version 4.2 du 11 mars 2016

8.3.3 Données issues des PSUR (23 juillet 2018 - 22 juillet 2019)

Depuis sa première AMM en 2012, le pérampanel a été approuvé dans plus de 50 pays ; l'exposition des patients est estimée à environ 69 millions de patients-jours (189 000 patients-années) depuis le lancement du produit (plus de 6,8 millions en France). L'exposition cumulée des patients inclus dans les études cliniques ayant été traités par du pérampanel est estimée à 6 802 patients dont 626 patients âgés de moins de 18 ans.

Au 22 juillet 2018²⁸, l'exposition était estimée à environ 45 millions de patients-jours. Les EI spontanés le plus fréquemment rapportés chez les patients recevant FYCOMPA (pérampanel) étaient les vertiges, la somnolence et l'agressivité, suivis de l'irritabilité et des convulsions. Une revue de la littérature n'avait pas identifié de nouveaux problèmes de sécurité. Depuis l'AMM initiale, deux types d'effets indésirables avaient été ajoutés au RCP de FYCOMPA (pérampanel) : les idées suicidaires et tentatives de suicide (événements peu fréquents) et les réactions indésirables cutanées sévères, y compris le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). Il n'y avait pas eu de changements significatifs dans la fréquence et la sévérité des effets indésirables ou des risques importants précédemment identifiés.

²⁸ Assessment report - 17 septembre 2020 - EMA/695418/2020

Au cours de la période considérée (23 juillet 2018 - 22 juillet 2019), l'exposition est estimée à 24 millions de patients-jours. Parmi les 54 déclarations rapportées chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, 12 événements ont été qualifiés de graves dont 3 crises petit mal. Pour la majorité des événements, l'événement a été rapporté chez un seul patient ; les événements rapportés chez plus de 5 patients ont inclus 10 événements de somnolence (non graves) et 7 cas d'agressivité (dont 3 cas graves).

Chez l'enfant, au total, 219 déclarations décrivant 497 événements ont été enregistrées. Les événements rapportés chez plus de 15 patients comprenaient la somnolence (n=35), l'agressivité (n=27), les convulsions (n=20) et l'irritabilité (n=16). Ces cas comprenaient également des problèmes liés à l'utilisation du produit (n=89) et à l'utilisation hors indication (n=25).

Les données disponibles sont limitées, mais les types d'événements signalés n'indiquent pas de problème nouveau de sécurité dans cette population.

8.3.4 Données issues du RCP

Depuis juillet 2018, des modifications du RCP ont été effectuées (rectificatifs d'avril 2020 et de novembre 2020). Ces modifications concernent principalement les paragraphes :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [ajout du syndrome de Stevens Johnson parmi les réactions cutanées sévères et de cas d'hépatotoxicité (principalement d'élévations des enzymes hépatiques)],
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions,
- 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement,
- 4.8 Effets indésirables.

08.4 Données d'utilisation

L'étude observationnelle de phase IV (E2007-G000-506)²⁹ rétrospective, multicentrique (55 centres aux Etats-Unis), non comparative, avait pour objectif le suivi à long terme de patients traités par pérampanel en monothérapie ou en association.³⁰

Les données de 1 703 patients inclus ont été collectées rétrospectivement entre le 10 avril 2017 et le 1^{er} avril 2019 ; 244 enfants âgés de moins de 12 ans ayant un diagnostic d'épilepsie dont le traitement par pérampanel avait été instauré après le 1^{er} janvier 2014 ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 203 enfants étaient âgés entre 4 et 11 ans (âge moyen de 8,2 ± 2,3 ans). Les enfants étaient diagnostiqués depuis en moyenne 6,1 ± 3,2 ans. Les types de crises étaient les suivantes : crises partielles complexes (48,0%), crises partielles avec généralisation secondaire (24,8%), crises généralisées tonico-cloniques (47,0%).

Au total, 816/1 703 patients (47,9%) ont arrêté le traitement au cours de la période considérée ; 98/203 enfants âgés de 4 à 11 ans (48,3%) ; 21/41 (51,2%) enfants âgés de moins de 4 ans. (cf. Tableau 8)

Tableau 8 : Arrêts de traitement et motifs

Arrêts de traitement	Total N=1703	4 à 11 ans N=203
Nombre d'arrêts (%)	816 (47,9)	98 (48,3)
Perdus de vue, n (%)	19 (1,1)	5 (2,5)
Motifs des arrêts de traitement, n (%)		
EI	388 (47,5)	39 (19,2)
Choix du patient	52 (6,4)	5 (2,5)

²⁹ Rapport clinique EISAI daté du 19 août 2019

³⁰ Aux Etats-Unis FYCOMPA est autorisé en association aux autres antiépileptiques et en monothérapie.

Effet inadéquat du traitement	225 (27,6)	33 (16,3)
Inconnu	93 (11,4)	13 (6,4)
Autre	57 (7,0)	8 (3,9)

Les antiépileptiques antérieurement utilisés et reçus à l'inclusion dans l'étude chez les enfants âgés de 4 à 11 ans sont résumés Tableau 9.

Tableau 9 : Traitements antiépileptiques

Caractéristiques - enfants de 4 à 11 ans	Antérieurement utilisés N=203	A l'inclusion N=199
Nombre d'AE avant suivi, n (%)		
0	36,5%	9,9%
1 à 2	31%	55,2%
≥ 3	32,0%	35,0%
AE inducteurs %		
Carbamazépine	2%	2,5
Oxcarbazépine	15,3%	7,0
Phénytoïne	0,5%	1,0
AE non inducteurs les plus fréquents %		
Acide valproïque	26,6	22,6
Lévétiracétam	33,5	26,6
Benzodiazéopines*	27,6	55,8
Lamotrigine	18,7	14,1
Topiramate	12,8	13,1
Zonisamide	19,2	15,1
lacosamide	16,3	17,6
Rufinamide	8,9	11,6
Phénobarbital	7,4	3,0

* Benzodiazéopines : diazépam, clobazam, clonazépam

La durée moyenne d'exposition au pérampanel chez ces enfants a été de $15,1 \pm 13,6$ mois (0 à 58 mois). La posologie moyenne (n=152) a été de $4,7 \pm 2,67$ mg/jours (0 à 14 mg). Au total, 49,3% (n=100/203) des enfants âgés de 4 à 11 ans étaient en cours de traitement par pérampanel à la date de l'analyse des données.

La proportion d'enfants ayant une durée de traitement par pérampanel de 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois a été respectivement de 79,1% (159/201), 67,0% (130/194), 60,0% (102/170), 51,0% (73/143), 42,0% (47/112), et 34,5% (19/55).

Les EI les plus fréquents dans cette population ont été les suivants : agressivité (6,9%), somnolence (3,9%), crise d'épilepsie (3,4%), comportement anormal (3%), irritabilité (3%). Des EI graves ont été rapportés chez 6 patients ; deux enfants âgés de 10 ans sont décédés (défaillance respiratoire, cause inconnue).

08.5 Résumé & discussion

FYCOMPA (pérampanel) est déjà pris en charge chez les patients âgés de 12 ans et plus, en association, dans le traitement :

- des crises d'épilepsie partielles (CEP), avec ou sans généralisation secondaire,
- des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CGTCP) chez les patients présentant une épilepsie généralisée idiopathique (EGI).

Le laboratoire demande l'inscription de FYCOMPA (pérampanel), en association, dans le traitement :

- des CEP, avec ou sans généralisation secondaire **chez l'enfant âgé de 4 à 11 ans,**
- des CGTCP **chez l'enfant âgé de 7 à 11 ans** présentant une EGI.

La demande d'AMM pédiatrique, qui concernait les enfants âgés de 2 ans et plus, reposait sur une extrapolation des données d'efficacité obtenues chez l'adulte et l'adolescent et les données de deux études ouvertes, non contrôlées : l'étude de pharmacocinétique de phase II E2007-G000-232 (non décrite dans l'avis), réalisée chez des patients âgés de 2 à 11 ans présentant tout type de crises, et l'étude clinique de phase III E2007-G000-311, réalisée chez des patients âgés de 4 à 11 ans ayant des CEP ou des CGTCP insuffisamment contrôlés.

► Efficacité

Les données d'efficacité chez l'enfant sont principalement issues de l'étude 311, multicentrique, en ouvert, non contrôlée, évaluant la relation exposition-efficacité et la tolérance du pérampanel en association à d'autres antiépileptiques chez 180 patients pédiatriques (âgés de 4 à 11 ans) ayant des CEP ou des CGTCP insuffisamment contrôlés. Après une période de titration de 11 semaines, les patients ont reçu du pérampanel pendant 12 semaines à une posologie moyenne de $7,8 \pm 3,4$ mg/j. A l'inclusion dans l'étude, les patients étaient traités par un antiépileptique (19,4% des patients), deux antiépileptiques (55,6%) ou trois antiépileptiques (25,0%).

Les traitements antiépileptiques concomitants les plus fréquents ont été les suivants :

- dans la cohorte CEP : acide valproïque (32,9%), lévétiracétam (30,9%), benzodiazépine (68,5%), lamotrigine (23,5%), AEIE (carbamazépine, oxcarbazépine ou phénytoïne ; 31,5%) ;
- dans la cohorte CGTCP : lévétiracétam (41,9%), benzodiazépine (71,0%), lamotrigine (32,3%), topiramate (22,6%).

Dans la **cohorte CEP** (n=40 patients âgés de 4 à 6 ans, n=108 patients âgés de 7 à 11 ans) :

- le taux de variation de la fréquence médiane des crises sur 28 jours a été de **-40,1%, IC 95% [-52,55 ; -31,38]** (-42,7% chez les patients de 4 à 6 ans, -40,1% chez les patients de 7 à 11 ans),
- le pourcentage de répondeurs (réduction de la fréquence des crises $\geq 50\%$) a été de **46,6%** (n=69) [45,0% (n=18) chez les patients âgés de 4 à 6 ans, 47,2% (n=51) chez les patients âgés de 7 à 11 ans],
- le pourcentage de patients libres de crise a été de **11,5%** (n=17) [7,5% (n=3) chez les patients âgés de 4 à 6 ans, 13,0% (n=14) chez les patients âgés de 7 à 11 ans].

Dans le sous-groupe CGTCS (n=54), ces pourcentages ont été respectivement de -58,7%, 64,8% et 18,5%.

Dans la **cohorte CGTCP**, chez les patients ayant un diagnostic d'EGI (n=3 patients âgés de 4 à 6 ans, n=19 patients âgés de 7 à 11 ans) :

- le taux de variation de la fréquence médiane des crises sur 28 jours a été de **-69,2%, IC 95% [-100,00 ; -17,68]** (-56,5% chez les patients de 4 à 6 ans, -81,9% chez les patients de 7 à 11 ans),
- le pourcentage de répondeurs (réduction de la fréquence des crises $\geq 50\%$) a été de **63,6%** (n=14) [66,7% (n=2) chez les patients âgés de 4 à 6 ans, 63,2% (n=12) chez les patients âgés de 7 à 11 ans],
- le pourcentage de patients libres de crise a été de **54,5%** (n=12) [66,7% (n=2) chez les patients âgés de 4 à 6 ans, 52,6% (n=10) chez les patients âgés de 7 à 11 ans].

Concernant la **cohorte CEP** et le sous-groupe CGTCS, les résultats sont considérés comme cliniquement pertinents. Conformément à la directive sur la recherche clinique des médicaments dans l'épilepsie (CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr)³¹, l'effet du pérampanel sur les

³¹ Focal epilepsies especially cryptogenic and symptomatic, and idiopathic generalised epilepsies, with absences, myoclonic and/or generalised convulsive seizures, where the efficacy of AEDs seems to be comparable in childhood and adulthood. Focal epilepsies in children older than 4 years old have a similar clinical expression to focal epilepsies in adolescents and adults. In refractory focal epilepsies, the results of efficacy trials performed in adults could to some extent be extrapolated to children provided the dose is established.

CEP avec ou sans CGTCS peut être extrapolé de l'adulte à l'enfant âgé de plus de 4 ans, sous réserve qu'un schéma posologique soit établi. Les résultats d'efficacité issus des données descriptives de l'étude 311 sont considérés comme cliniquement pertinents dans les deux tranches d'âge (4 à 6 ans et 7 à 11 ans). L'efficacité observée chez l'enfant âgé de plus de 4 ans semble comparable à celle observée chez l'adulte. Le nombre de patients âgés de plus de 4 ans était suffisant pour établir un schéma posologique en fonction du poids corporel de l'enfant, sur la base d'une extrapolation des données PK/PD obtenues chez l'adulte et l'adolescent.

En ce qui concerne la **cohorte CGTCP**, le Comité pédiatrique avait recommandé qu'au moins 40 patients soient évaluables dans les études 311 et 232, dont au moins 12 patients (30%) dans le groupe des patients âgés de 4 à 6 ans, et 28 patients dans le groupe des patients âgés de 7 à 11 ans (PIP EMEA-000467-PIP01-08). Les données descriptives de l'étude 311 ont été globalement en faveur d'une efficacité clinique chez les patients ayant une épilepsie généralisée (EGI ou non) dans les deux tranches d'âge (4 à 6 ans et 7 à 11 ans). Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre restreint de patients. Le nombre trop restreint de patients âgés de 4 à 6 ans (n=6 dont 3 EGI) n'a pas permis de conclure dans l'indication pour cette tranche d'âge, la similarité de la réponse thérapeutique ne pouvant être assurée.

► Tolérance

Selon la directive européenne sur la recherche clinique des médicaments dans l'épilepsie³², au moins 100 enfants traités par le médicament à l'étude doivent être suivis pendant au moins un an. En outre, des études à court et à long terme doivent être conçues pour détecter les éventuels effets sur le neurodéveloppement, l'apprentissage, la cognition, la croissance, les fonctions endocriniennes et la puberté.

Au total, 160 patients (88,9%) ont rapporté des EI dans l'étude de phase III. Les EI sont survenus chez 134 patients (89,9%) de la cohorte CEP - dont 53 patients (98,1%) du sous-groupe CGTCS - et 26 patients (83,9%) de la cohorte CGTCP. Ces EI ont conduit à une réduction de posologie chez 73 des patients (40,6%). Dix-sept patients (9,4%) ont rapporté des EI entraînant l'arrêt du traitement.

Des EI liés au traitement ont été signalés chez 120 patients (66,7%) : 95 patients (63,8%) dans la cohorte CEP - dont 36 patients (66,7%) dans le sous-groupe CGTCS - et 25 patients (80,6%) dans la cohorte CGTCP.

Des EI graves ont été rapportés chez 27 patients (15%). Un patient âgé de 4 ans (0,7%) de la cohorte CEP est décédé le 68^{ème} jour de l'étude (myocardite virale) ; le décès n'a pas été considéré comme relié au traitement à l'étude.

Les tests cognitifs (ABNAS), les questionnaires sur le comportement des enfants (CBCL) et les tests d'aptitudes visuomotrices (LGPT) n'ont pas montré de variation des scores entre l'inclusion et la fin du traitement.

Les prises de poids et les augmentations de taille, prévisibles dans cette population pédiatrique, ont été proportionnelles à la croissance. Les concentrations plasmatiques moyennes du facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-1 (à l'inclusion et en fin de traitement) ont été plus faibles dans le groupe des patients âgés de 4 à 6 ans que dans le groupe des patients âgés de 7 à 10 ans.

In the very young children (i.e. 1 month - less than 4 years), once efficacy has been shown in the older paediatric population, short term assessment of response by using video EEG monitoring may be sufficient.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf

³² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf

Il est à noter que dans la cohorte CGTCP le profil de sécurité du pérampanel chez les enfants âgés de 2 à 6 ans n'a pas pu être évalué correctement en raison du nombre restreint de patients inclus dans l'étude.

Les événements indésirables signalés chez les enfants de moins de 12 ans dans les études cliniques et les données post-commercialisation relatives aux troubles du comportement sont conformes au profil de sécurité connu du pérampanel, mettant en évidence un grand nombre d'effets à type d'agressivité et de somnolence chez les enfants. La revue de la littérature n'a pas apporté de nouvelles informations sur le profil de sécurité du produit chez les enfants de moins de 12 ans.

Les modifications appropriées du RCP relatives à l'incidence de certains EI et à certaines précautions d'emploi ont été effectuées.

► Discussion

La preuve de l'efficacité du pérampanel est affaiblie par les limites méthodologiques des études (essais réalisés en ouvert, non contrôlés). Les résultats d'efficacité clinique, en faveur du pérampanel, sont uniquement descriptifs.

Chez les enfants ayant des crises tonico-cloniques généralisées primaires (CGTCP) dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique (EGI), la pertinence clinique des données descriptives de l'étude 311 est discutable compte tenu du nombre restreint d'enfants inclus dans cette cohorte. Chez les enfants âgés de moins de 7 ans, les données sont trop limitées pour estimer l'efficacité du pérampanel ; le profil de sécurité ne peut être extrapolé à partir des données observées dans ce petit groupe de patients.

Le nombre très restreint de patients ayant des CGTCP sans diagnostic d'EGI (n=3 patients dans l'étude 311) ne permet pas de tirer de conclusion chez ces patients.

Les CGTCP apparaissent dans des syndromes plus complexes associant différents types de crises, tels que les absences et les crises myocloniques. Le RCP comporte un signalement pour les patients concernés (section 4.4) : « *Les patients présentant des crises myocloniques et des épilepsies d'absence doivent être surveillés pendant leur traitement par FYCOMPA* ».

Concernant l'évaluation de la tolérance, aucun nouvel événement indésirable n'a été signalé. Cependant, les études déposées n'ont pas été conçues de manière à recueillir un nombre suffisant d'informations sur l'impact à long terme du traitement, informations d'une importance majeure, en particulier dans la population pédiatrique.

Des données supplémentaires présentées par le laboratoire ont répondu à certaines préoccupations chez l'enfant concernant l'effet potentiel du pérampanel sur les fonctions cognitives, le comportement, le développement des aptitudes visuomotrices, la croissance et les fonctions endocriniennes ; le produit ne semble pas avoir d'impact cliniquement significatif sur ces aspects de la tolérance. La puberté/la maturation sexuelle et le développement du squelette n'ont pas pu être évalués chez un nombre suffisant d'enfants pour pouvoir tirer de conclusion robuste. Il a été demandé au laboratoire de poursuivre la surveillance et de fournir des données supplémentaires sur ces différents aspects dans les études pédiatriques en cours et les prochains PSUR. Quelques événements relatifs à des troubles développementaux ont été rapportés dans les études cliniques et en post-commercialisation chez l'enfant âgé de moins de 12 ans ; ces effets n'avaient pas été identifiés chez l'adulte. Ces événements devront faire l'objet d'une surveillance spécifique et être signalés dans les prochains PSUR (trouble de déficit de l'attention/hyperactivité, trouble de l'apprentissage, trouble cognitif, perturbation de l'attention, puberté précoce).

Les données trop rares d'efficacité et le manque de données de tolérance n'ont pas permis d'étendre l'indication aux enfants âgés de moins de 4 ans. L'étude pilote 232 avait inclus 5 patients âgés de 2 à 3 ans (4 patients ont terminé l'étude et ont reçu une dose de pérampanel allant jusqu'à 2,5 mg) ; aucune information concernant l'efficacité du pérampanel chez ces

patients n'était disponible dans l'étude principale 311. L'extrapolation de la PK et de la pharmacodynamie (efficacité et tolérance) n'a pas été jugée acceptable dans cette tranche d'âge, en raison du nombre trop limité de patients évalués.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, FYCOMPA (pérampanel) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert chez l'enfant.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du pérampanel, suspension buvable ou comprimé pelliculé, en traitement adjuvant, chez des enfants et adolescents âgés de 1 mois à 18 ans présentant des crises d'épilepsie partielles ou un syndrome épileptique (100 patients) - Clinicaltrial.Gov NCT04015141 (résultats attendus pour 2022).

Etude de pharmacocinétique du pérampanel, suspension buvable en traitement adjuvant dans l'épilepsie chez des enfants âgés de 1 mois à 4 ans (50 patients) - Clinicaltrial.Gov NCT02914314 (résultats attendus pour 2022).

Une formulation injectable est en cours de développement (attendue pour 2022).

8.6.2 Dans d'autres indications

Une demande d'extension d'indication dans le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut est prévue pour 2024.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE³³

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie³⁴ 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 n'est pas suffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une monothérapie avec une autre molécule (qui peut être une alternative de première ou de deuxième ligne) 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.

³³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes

³⁴ 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).

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 satisfaisante.

Le patient doit être adressé à un centre expert en cas de pharmaco-résistance³⁵, d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical ou d'épilepsie associée à une maladie rare avérée ou suspectée.

Au cours des consultations de suivi, lorsque la situation est stable, la balance bénéfique/risque de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement antiépileptique doit être évaluée en fonction du syndrome épileptique, afin de ne pas maintenir des traitements inutiles. La décision d'arrêter ou de poursuivre un traitement doit être prise par le médecin en accord avec le patient et/ou sa famille, après avoir exposé les risques et les bénéfices attendus de l'arrêt ou de la poursuite du traitement, notamment sur le mode de vie (activité professionnelle, conduite automobile, etc.). Si la décision d'arrêter le traitement est prise, le sevrage médicamenteux devra se faire progressivement ; il sera nécessaire de prescrire un plan de traitement à mettre en place en cas de récurrence des crises d'épilepsie.

Le choix de la molécule dépend du diagnostic électro-clinique, du type de crises d'épilepsie, du syndrome épileptique s'il est connu, de l'âge et du sexe, des comorbidités du patient et de l'AMM des antiépileptiques. Chez l'enfant, dans certaines épilepsies graves, en l'absence de galénique adaptée ou d'études cliniques, des médicaments pourront être prescrits hors AMM après avis d'un médecin formé à l'épilepsie de l'enfant. Il est recommandé d'utiliser de préférence des traitements à libération prolongée lorsque ces derniers sont disponibles. Une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables potentiels de l'ensemble des traitements antiépileptiques prescrits, et ce, dès la prescription du traitement antiépileptique et à chaque consultation de suivi, que ce soit par le neurologue, le neuropédiatre, le gériatre ou le médecin traitant. Il est recommandé d'être attentif aux risques d'interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et d'autres classes médicamenteuses.

Les patients doivent être adressés à un centre expert pour une évaluation dans les situations suivantes : en cas de pharmacorésistance, chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, en cas de diagnostic de crise ou de syndrome incertain, en cas de diagnostic d'épilepsie rare, ou devant l'existence d'une régression développementale ou comportementale.

Les traitements ayant une AMM pédiatrique dans le traitement des crises partielles et/ou des crises généralisées en monothérapie et/ou en association sont répertoriés dans le tableau du paragraphe 05.1. Médicaments.

Les épilepsies focales sont des épilepsies avec des crises peu fréquentes en règle générale. Les données des méta-analyses et les AMM ne permettent pas de hiérarchiser les différentes molécules dans le traitement des crises focales de l'adulte et de l'enfant. Chez l'enfant, en l'absence de galénique adaptée ou d'études cliniques, des médicaments pourront être prescrits hors AMM, après avis d'un médecin formé à l'épilepsie de l'enfant. Tous les antiépileptiques approuvés dans le traitement des épilepsies focales peuvent être utilisés chez les patients présentant des CGTCS.

Les épilepsies à pointes centro-temporales (EPCT) se manifestent par des crises focales possiblement secondairement généralisées au réveil ou à l'endormissement. Ces épilepsies focales sont limitées dans le temps avec un arrêt prévisible à la puberté. Les épilepsies focales à type d'EPCT ou de syndrome de Panayiotopoulos sont des épilepsies en règle générale pharmaco-sensibles. Les traitements efficaces pour ces épilepsies sont nombreux. En fonction du nombre de crises d'épilepsie de l'enfant ou de l'adolescent, il est possible de ne pas traiter

³⁵ Échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie.

les épilepsies idiopathiques focales telles que l'EPCT ou le syndrome de Panayiotopoulos. En cas de pharmacorésistance, ces diagnostics doivent être remis en cause.

Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité sur les crises myocloniques sont : le valproate de sodium ; la lamotrigine ; le topiramate ; le zonisamide ; le lévétiracétam ; le clonazépam ; le clobazam. Certains antiépileptiques aggravent les myoclonies et seront donc à proscrire dans ce type de crises tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, et la vigabatrine. La lamotrigine est susceptible d'aggraver certaines épilepsies myocloniques (dont le syndrome de Dravet). La prise en charge des épilepsies myocloniques doit se faire en coordination avec un centre expert.

Un traitement doit être proposé dès le diagnostic d'épilepsies généralisées idiopathiques : épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques isolées, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies absences de l'enfant et de l'adolescent, sans attendre la survenue ou la récurrence d'une crise généralisée tonico-clonique.

Concernant l'épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques isolées et l'épilepsie myoclonique juvénile, le traitement de première intention sera le valproate de sodium chez le garçon, et quel que soit le sexe du patient la lamotrigine ou le lévétiracétam. En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du traitement de première intention, le traitement de seconde intention sera une deuxième monothérapie parmi les traitements de première intention. Si cette deuxième monothérapie ne permet pas un contrôle optimal des crises, il est nécessaire de prescrire une bithérapie parmi les traitements ayant fait preuve de leur efficacité dans le contrôle des crises généralisées (lévétiracétam, lamotrigine, valproate de sodium, pérampnel, topiramate, par exemple). En cas d'inefficacité des premières lignes de traitement ou de crises généralisées fréquentes, on pourra prescrire du valproate de sodium chez la fille après lui avoir donné les informations nécessaires concernant la contraception orale et la grossesse. Si la première bithérapie n'est pas efficace ou mal tolérée, le patient doit être adressé à un centre expert.

Les différents accords d'experts basés sur la pratique clinique suggèrent que certains traitements antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrin) sont susceptibles d'aggraver certaines crises associées aux crises généralisées tonico-cloniques. La carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la prégabaline et la vigabatrine pourraient aggraver les épilepsies myocloniques juvéniles.

Le traitement de première intention de l'épilepsie-absences de l'adolescent est soit la lamotrigine quel que soit le sexe du patient, soit le valproate de sodium chez le garçon. Ces traitements sont efficaces dans les absences et les crises généralisées tonico-cloniques.

En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du traitement de première intention, le traitement de seconde intention est une deuxième monothérapie parmi les deux traitements de première intention.

Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler les crises convulsives généralisées tonico-cloniques associées aux absences, il est nécessaire de prescrire une bithérapie associant en priorité le valproate de sodium et la lamotrigine ou encore le lévétiracétam. Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler les absences, mais contrôle les crises convulsives généralisées tonico-cloniques, il est nécessaire de prescrire une bithérapie associant en priorité le traitement ayant permis le contrôle des crises généralisées tonico-cloniques avec l'éthosuximide.

En cas d'inefficacité des premières lignes de traitement ou de crises généralisées fréquentes, on pourra prescrire du valproate de sodium chez la fille après lui avoir donné les informations nécessaires concernant la contraception orale et la grossesse.

Le traitement de première intention de l'épilepsie-absence de l'enfant est l'éthosuximide. Le traitement de deuxième intention est une monothérapie par valproate de sodium, quel que soit le sexe de l'enfant. Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler complètement les absences épileptiques, une 3^{ème} monothérapie ou une bithérapie sera instaurée. Les

traitements en association sont à choisir parmi l'éthosuximide, le valproate de sodium et la lamotrigine. Si la première bithérapie n'est pas efficace ou mal tolérée, le patient doit être adressé à un centre expert. D'autres études de classe II ou III ont été réalisées dans le traitement des épilepsies absences de l'enfant. Elles montrent une efficacité relative des benzodiazépines, du topiramate et du lévétiracétam.

Les traitements aggravant les crises absences sont la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, la prégabaline et la vigabatrine.

Place de FYCOMPA (pérampanel) dans la stratégie thérapeutique :

FYCOMPA (pérampanel) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez l'enfant âgé de 4 à 11 ans et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant âgé de 7 à 11 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par pérampanel devra être apprécié en tenant compte notamment de la tolérance du produit et du manque de données relatives aux effets du produit sur d'autres crises généralisées telles que les absences et les crises myocloniques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants âgés de 4 à 11 ans

- ▶ La répétition des crises d'épilepsie peut avoir des conséquences directes à type de traumatisme grave, peut entraîner à moyen et à long terme des troubles psychologiques et une altération marquée de la qualité de vie, et peut avoir des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients. Chez l'enfant et l'adolescent, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales et peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.
- ▶ La spécialité FYCOMPA (pérampanel) est un médicament à visée symptomatique et/ou préventive des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques dans l'indication.
- ▶ FYCOMPA (pérampanel) est indiqué dans les crises d'épilepsie partielles, en association à un autre traitement antiépileptique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison d'un impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie non démontré au regard de l'absence de données d'efficacité contrôlées,

- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins, FYCOMPA (pérampanel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FYCOMPA (pérampanel) est important dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association à un autre traitement antiépileptique, chez les enfants âgés de 4 à 11 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 le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association à un autre traitement antiépileptique, chez les enfants âgés de 4 à 11 et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique

- ▶ La répétition des crises d'épilepsie peut avoir des conséquences directes à type de traumatisme grave, peut entraîner à moyen et à long terme des troubles psychologiques et une altération marquée de la qualité de vie, et peut avoir des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients. Chez l'enfant et l'adolescent, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales et peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.
- ▶ FYCOMPA (pérampanel) est un médicament à visée symptomatique et/ou préventive des crises généralisées tonico-cloniques primaires.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques dans l'indication.
- ▶ FYCOMPA (pérampanel) est indiqué dans les crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires, en association à un autre traitement antiépileptique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison d'un impact sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie non démontré au regard de l'absence de données d'efficacité contrôlées,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins, FYCOMPA (pérampanel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FYCOMPA (pérampanel) est important dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires, en association à un autre traitement antiépileptique, chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

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 le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires, en

association à un autre traitement antiépileptique, chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données descriptives d'efficacité du pérampanel sur la fréquence des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez des enfants traités par un à trois antiépileptiques,

mais eu égard :

- au besoin médical partiellement couvert,
- à l'absence de données contrôlées versus placebo et/ou comparateur actif,
- au manque de données dans d'autres crises généralisées telles que les absences et les myoclonies,

la Commission considère que FYCOMPA (pérampanel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises d'épilepsie partielles et des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'enfant.

010.3 Population cible

La population cible de FYCOMPA (pérampanel) correspond aux enfants âgés de 4 à 11 ans présentant des crises d'épilepsie partielles (avec ou sans généralisation secondaire) et aux enfants âgés de 7 à 11 ans ayant une épilepsie généralisée idiopathique présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires, susceptibles de bénéficier de l'association de ce médicament à un autre traitement antiépileptique.

Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) représenteraient entre 15 et 30% des épilepsies et les épilepsies partielles représenteraient entre 40 et 60% des épilepsies.

En Europe, la prévalence de l'épilepsie chez l'enfant est estimée à 4,5-5,0‰.

En tenant compte des données de population INSEE au 1er janvier 2021³⁶, une estimation du nombre d'enfants susceptibles de recevoir FYCOMPA (pérampanel) dans les indications pédiatriques pourrait être de l'ordre de 25 000. Selon les études, 20 à 40% de ces patients seraient susceptibles de bénéficier d'une association de médicaments antiépileptiques. La population cible de FYCOMPA (pérampanel) dans ces indications pédiatriques est comprise entre 5 000 et 10 000 enfants au maximum.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements de FYCOMPA (pérampanel), comprimé pelliculé (B/7 et B/28) ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

³⁶ Population âgée de 4 ans et plus : 64 536 208 - Données de population INSEE au 1er janvier 2021.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	EFAPPE - Fédération d'associations en faveur de personnes handicapées par des épilepsies sévères
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>FYCOMPA 2 mg comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 7 comprimé(s) (CIP : 34009 267 760 0 8) plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 268 447 4 5) <u>FYCOMPA 4 mg comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 762 3 7) <u>FYCOMPA 6 mg comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 765 2 7) <u>FYCOMPA 8 mg comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 767 5 6) <u>FYCOMPA 10 mg comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 769 8 5) <u>FYCOMPA 12 mg comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 267 771 2 8) <u>FYCOMPA 0,5 mg/mL, suspension buvable</u> 1 flacon polytéréphtalate (PET) avec fermeture de sécurité enfant polypropylène de 340 mL + 2 seringues pour administration orale + 1 adaptateur à pression pour flacon (CIP : 34009 301 742 3 4)
Demandeur	EISAI S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	23 juillet 2012 (procédure centralisée) : en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus 22 juin 2015 (extension d'indication) : en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique 19 septembre 2016 : suspension buvable, dans les indications autorisées 10 novembre 2020 (extension d'indication) : en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants âgés de 4 à 11 ans et en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les enfants âgés de 7 à 11 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N03AX22 Pérampanel

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire.