



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 08 SEPTEMBRE 2021

cénobamate

ONTOZRY, 12,5 mg + 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg comprimés pelliculés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement, en association, des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

► Quel progrès

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

A ce jour, dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des crises focales de l'adulte.

Place d'ONTOZRY (cénobamate) dans la stratégie thérapeutique :

ONTOZRY (cénobamate) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs (pharmaco-résistante).

Le bénéfice potentiel d'un traitement par cénobamate dans les crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, devra prendre en compte l'efficacité et la tolérance du produit ainsi que des effets observés chez des patients avec un diagnostic spécifique.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« ONTOZRY est indiqué chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire ».
SMR	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité du cénobamate dans une étude randomisée en double aveugle, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises focales par rapport au placebo sur 18 semaines de traitement, - de l'absence de comparaison directe à des comparateurs cliniquement pertinents actifs, - du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles, <p>La Commission considère que ONTOZRY (cénobamate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.</p>
ISP	ONTOZRY (cénobamate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ONTOZRY (cénobamate) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs (pharmaco-résistante).</p> <p>Le bénéfice potentiel d'un traitement par cénobamate dans les crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, devra prendre en compte l'efficacité et la tolérance du produit ainsi que des effets observés chez des patients avec un diagnostic spécifique.</p>
Population cible	Au total, la population cible prévalente d'ONTOZRY (cénobamate) est estimée entre 38 000 et 88 400 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ONTOZRY (cénobamate) aux dosages de 12,5 mg + 25 mg (kit d'initiation), 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg en comprimés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « ONTOZRY est indiqué chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

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

La spécialité ONTOZRY (cénobamate) a obtenu l'AMM dans l'indication concernée le 26 mars 2021. Cette spécialité fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 24 mars 2021 (débutée le 28 mai 2021) dans un périmètre restreint de cette indication en « traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, **en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles** »¹.

02 INDICATION

« ONTOZRY est indiqué chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

03 POSOLOGIE

« Adultes

La dose initiale recommandée de cénobamate est de 12,5 mg par jour, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible recommandée de 200 mg par jour. Selon la réponse clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.

Le tableau 1 présente les recommandations de titration qui doivent être respectées en raison du risque d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.8).

Tableau 1 : Posologie recommandée chez les adultes atteints de crises d'épilepsie partielles

Phase de traitement	Dose (par jour, voie orale)	Durée
Instauration du traitement	12,5 mg	Semaines 1 et 2
	25 mg	Semaines 3 et 4
Augmentation progressive	50 mg	Semaines 5 et 6
	100 mg	Semaines 7 et 8
	150 mg	Semaines 9 et 10

¹ <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/ontozry-12-5-mg-comprime-ontozry-25-mg-comprime-pellicule-ontozry-50-mg-comprime-pellicule-ontozry-100-mg-comprime-pellicule-ontozry-150-mg-comprime-pellicule-ontozry-200-mg-comprime-pellicule> [consulté le 22/06/2021]

Dose cible	200 mg	Semaines 11 et 12 et suivantes
Optimisation de la dose	Certains patients, ne présentant pas un contrôle optimal des crises, peuvent bénéficier de doses supérieures à 200 mg (augmentées par paliers de 50 mg/jour toutes les deux semaines) jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.	

Doses oubliées

Si un patient oublie une dose, il est recommandé de prendre la dose quotidienne dès que possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant l'heure prévue de la dose suivante.

Arrêt du traitement

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond (c.-à-d. sur au moins 2 semaines), sauf si un arrêt brutal est requis pour des raisons de sécurité.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les études cliniques sur le cénobamate 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. Les sujets âgés traités par antiépileptiques semblent présenter une plus grande incidence de réactions indésirables tels que fatigue, troubles de la marche, chutes, ataxie, troubles de l'équilibre, étourdissements et somnolence. En général, il convient d'être prudent dans l'adaptation posologique pour un patient âgé et commencer par la limite basse de l'intervalle posologique, afin de tenir compte de la diminution des fonctions rénale et hépatique, plus fréquente dans cette population ainsi que des comorbidités et interactions potentielles chez ces patients polymédiqués (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale

Il convient d'être prudent et d'envisager une réduction de la dose cible lors de l'utilisation du cénobamate chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à < 90 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La dose maximale recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère est de 300 mg/jour. L'utilisation du cénobamate n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une maladie hépatique chronique sont plus exposés au cénobamate. Une modification de la dose initiale n'est pas nécessaire ; cependant, une réduction jusqu'à 50% des doses cibles peut être envisagée. La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est de 200 mg/jour. L'utilisation du cénobamate n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ontozry chez les enfants âgés de 0 mois à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL²

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes³ et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0‰ chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans⁴.

La classification des épilepsies de *l'International Against Epilepsy publié en 2017*⁵ suit un schéma à 3 niveaux : le premier correspond au type de crise, le deuxième niveau au type d'épilepsie et le troisième niveau au syndrome épileptique. L'étiologie doit être recherchée dans la mesure du possible.

Les crises partielles, aujourd'hui appelées focales, sont localisées dans une seule région du cerveau, et n'en affecte qu'une partie. Elles sont dites simples ou complexes selon que le patient garde ou non son état de conscience. Ces crises d'épilepsie peuvent se généraliser lorsque plusieurs régions du cerveau sont impliquées. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes peuvent engager le pronostic vital. La maladie peut par ailleurs entraîner une altération marquée de la qualité de vie.

Le diagnostic syndromique d'épilepsie repose à la fois sur l'anamnèse du patient, la réalisation d'un électroencéphalogramme et des examens d'imagerie cérébrale.

Le choix du traitement antiépileptique (AE) sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique. Si celui-ci ne peut pas être déterminé par le type de crise principal, ce choix devra tenir compte également des comorbidités, du sexe, de l'âge, du mode de vie et des préférences du patient. Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou précédemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec malgré une posologie et une observance adéquate du traitement ou en cas d'intolérance, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement⁶. Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies adaptées au diagnostic de crise ou au diagnostic syndromique et utilisées à doses optimales.

Le besoin de nouveaux AE est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 30 à 40% la fréquence actuelle des épilepsie pharmaco-résistante^{7,8}. C'est particulièrement le cas des épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmaco-résistance constitue un sur-risque de décès.

La plupart des AE adjuvants récents pour l'épilepsie partielle (FYCOMPA, LIKOZAM) n'ont pas démontré une supériorité en termes d'efficacité par rapports aux AE plus anciens. A ce jour, les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des crises focales de l'adulte².

² Haute Autorité de Santé, Recommandations de bonne pratique. Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes ; Octobre 2020.

³ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

⁴ Forsgren L, Beghi E, Oun A et al.. The epidemiology of epilepsy in Europe : a systematic review. Eur J Neurol 2005 ;12 :245-53.

⁵ ILAE Classification of the Epilepsies (2017) <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/ilae-classification-of-the-epilepsies-2017>

⁶ NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012

⁷ Wilcox K.S, Dixon-Salazar T.,Sills G.J et al. Issues related to development of new anti-seizure treatments. Epilepsia. 2013 ; 54 : 24–34.

⁸ 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).

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%⁹. 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 pharmacorésistance. Il persiste un besoin médical à disposer de nouvelles options thérapeutiques.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM correspondant au périmètre de remboursement demandé par le laboratoire. Les CCP d'ONTOZRY (cénobamate) sont les molécules indiquées chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Ces spécialités sont présentées dans le tableau ci-après.

⁹ Li-Na Z, Deng C, Hai-Jiao W, Da X, Ge T, Ling L., «Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled focal epilepsy.» *Epilepsy Res.*, vol. 139, pp. 60-72, 2018.

05.1 Médicaments

Nom (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui / non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
Antiépileptiques indiqués uniquement en association dans le traitement des crises partielles						
BRIVIACT (brivaracétam) UCB Pharma SA	Non	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.	20/07/2016 (Inscription)	Important	Prenant en compte : - la démonstration de l'efficacité du brivaracétam <i>versus</i> placebo et l'absence de démonstration robuste de son efficacité <i>versus</i> les autres antiépileptiques, - la quantité d'effet modérée sur la réduction du nombre de crises partielles, - l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo, la Commission considère que BRIVIACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiépileptiques.	Oui
FYCOMPA (pérampanel) Eisai	Non	« En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie. [...] »	24/07/2013 (Inscription) 15/05/2019 (RI)	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus.	Oui
GABITRIL (tiagabine) Teva Pharma	Non	Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans. Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.	20/01/2016 (RI)	Modéré	Sans objet. (avis du 23/10/1996 : ASMR IV)	Oui
LIKOZAM (clobazam) Advicenne	Non	En association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement	21/09/2016	Important	Cependant, compte tenu de : - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa	Oui

		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)			forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.	
LYRICA et ses génériques (prégabaline) Pfizer	Non	Chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire	16/03/2005 (Inscription) 03/05/2017 (RI)	Important	ASMR V par rapport à NEURONTIN et aux autres antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des épilepsies partielles	Oui
SABRIL (vigabatrine) Sanofi-Aventis	Non	En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
URBANYL (clobazam) Sanofi-Aventis	Non	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans : Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire [...]	20/05/2015 et 07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
Antiépileptiques indiqués en monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles						
APAROXAL (phénobarbital) Pierre Fabre	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique - [...]	19/10/2011 (RI)	Important	Sans objet	Oui

		- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire				
DEPAKINE DEPAKINE CHRONO MICROPAKINE LP et génériques (valproate de sodium) Sanofi-Aventis	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique - [...] <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) Primius Lab	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - [...] <ul style="list-style-type: none"> Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
EPITOMAX et génériques (topiramate) Janssen-Cilag	Non	En monothérapie après échec d'un traitement antérieur ou en association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire [...].	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
GARDENAL (phénobarbital) Sanofi	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique - [...]	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
KANEURON (phénobarbital) Serb	Non	Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
KEPPRA et génériques (lévétiracétam) UCB Pharma	Non	En association : - Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois* présentant une épilepsie ; [...]	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LAMICTAL et génériques (lamotrigine)	Non	Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus :	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui

GlaxoSmithKline		Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.				
MYSOLINE (primidone) Serb	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - [...] Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet	Oui
NEURONTIN et ses génériques (gabapentine) Pfizer	Non	En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1). En monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
TEGRETOL et ses génériques (carbamazépine) Novartis Pharma	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - [...] Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TRILEPTAL et ses génériques (oxcarbazépine) Novartis Pharma	Non	Dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. - En monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
RIVOTRIL (Clonazépan) Roche	Non	Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique - [...]	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui

		- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.				
VIMPAT (Iacosamide) UCB Pharma	Non	« En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie. [...] »	04/03/2009 (Inscription) 22/07/2015 (RI)	Important	ASMR V par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients).	Oui
ZEBINIX (eslicarbazépine) Eisai	Non	En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire	22/09/2010 (Inscription) 08/02/2017 (RI)	Important	Compte tenu de l'absence de données comparatives avec d'autres antiépileptiques et des résultats observés dans les études, la Commission de la transparence considère que ZEBINIX, utilisé en association à d'autres antiépileptiques, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	Oui
ZONEGRAN et ses génériques (Zonisamide) Eisai	Non	En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.	16/11/2005 (Inscription) 19/07/2017 (RI)	Important	Adultes (avis CT du 16/11/2005) ZONEGRAN est un moyen thérapeutique supplémentaire, en association à d'autres antiépileptiques, mais n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, compte tenu des données présentées dans le dossier.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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 (SNV) est posée avec l'aval du centre expert mais le suivi peut être fait par un neurologue, un neuropédiatre, un médecin formé à l'épileptologie et à l'utilisation de la SNV ou une infirmière clinicienne/infirmière en pratique avancée (IPA) formée, ce qui simplifie le suivi des patients.

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

La chirurgie intracrânienne de la zone épileptogène s'adresse aux épilepsies partielles pharmacorésistantes et est soumise à de nombreuses conditions.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ONTOZRY (cénobamate) dans l'indication AMM sont les médicaments indiqués dans les épilepsies pharmaco-résistantes (voir tableau).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

ONTOZRY (cénobamate) a obtenu une AMM européenne dans l'indication concernée par cette évaluation ainsi qu'une AMM plus large aux Etats-Unis obtenue le 21 Novembre 2019 sous le nom de marque XCOPRI dans l'indication suivante : « *XCOPRI is indicated for the treatment of partial-onset seizures in adult patients.* »

► Prise en charge

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité ONTOZRY (cénobamate) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire :

- une étude de phase IIb (C017¹⁰), multicentrique, internationale, randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo d'une durée de 18 semaines avec une phase d'extension en ouvert ayant pour objectif principal d'évaluer l'intervalle de doses efficaces du cénobamate (100 à 400 mg/jour) en tant que traitement adjuvant des crises d'épilepsies partielles.
- une étude de phase II (C013¹¹), randomisée en double aveugle en adjuvant contrôlée *versus* placebo avec une extension d'étude en ouvert ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du cénobamate.
- une étude de phase III (C021¹²) de tolérance, multicentrique internationale, en ouvert ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du cénobamate et d'évaluer l'incidence des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) lorsque la phase de titration est plus lente et initiée à une dose plus faible (12,5 mg). Compte tenu de l'objectif de cette étude, les résultats ont été présentés en rubrique « 07.3. Tolérance » de cet avis.
- Une méta-analyse en réseau (non publiée) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cénobamate *versus* d'autres traitements antiépileptiques dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies focales pharmaco-résistante.

¹⁰ Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jan;19(1):38-48. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30399-0. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):e3. PMID: 31734103.

¹¹ Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322.

¹² Sterling et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety stud. *Epilepsia.* 2020;61:1099–1108.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude C017

Référence	Etude C017 ¹⁰
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01866111
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'intervalle de dose efficace du cénobamate (100 à 400mg/jour) en traitement adjuvant, sur la réduction de la fréquence des crises par rapport à l'inclusion, chez les patients présentant des crises focales non contrôlées malgré un traitement par un à trois antiépileptiques concomitants.
Type de l'étude	Etude de phase II contrôlée <i>versus</i> placebo, multicentrique, randomisée en double-aveugle chez des adultes présentant des crises focales avec ou sans généralisation secondaire.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus- dernier patient inclus) 31 juillet 2013 au 22 juin 2015 : Date de publication du rapport : 27 février 2018 Etude conduite dans 107 centres dans 16 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 4 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Âge de 18 à 70 ans inclus- Diagnostic d'épilepsie focale selon la classification de l'<i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) et établi sur les antécédents cliniques avec un EEG compatible avec l'épilepsie focale. Un EEG normal était autorisé sous réserve que les antécédents cliniques permettaient d'établir le diagnostic- Epilepsie focale non contrôlée malgré un traitement par au moins 1 antiépileptique au cours des 2 années précédentes- <u>Durant la période d'inclusion de 8 semaines</u> : survenue d'au moins huit crises focales (simple avec composante moteur, complexe avec ou sans généralisation secondaire) avec des périodes libres de crises de 25 jours maximum). Par ailleurs, le patient devait avoir eu au moins trois crises focales durant chacune des deux périodes consécutives d'inclusion de 4 semaines.- Patient traité par une dose stable de :<ul style="list-style-type: none">o 1 à 3 médicaments antiépileptiques au cours des 4 semaines précédant l'inclusiono La stimulation du nerf vague était acceptée mais non comptée comme un traitement antiépileptique concomitant ; toutefois le dispositif devait avoir été implanté au moins 5 mois avant la phase d'observation et les paramètres de celle-ci devaient être stables au cours des 4 semaines précédant l'inclusiono La prise de benzodiazépine au moins une fois par semaine au cours du mois précédant la visite 1 pour le traitement de l'épilepsie, ou pour l'anxiété ou les troubles du sommeil, était comptée comme 1 antiépileptique : ainsi, seul un maximum de deux antiépileptiques supplémentaires était autorisé.- Tomographie cérébrale ou IRM réalisé dans les 10 années précédentes. En l'absence de réalisation, l'un de ces examens devait être réalisé avant la randomisation
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Antécédent de pathologie systémique grave dont insuffisance hépatique ou rénale, tumeur maligne ou pathologie pour laquelle l'espérance de vie est inférieur à 3 mois ou tout autre pathologie pouvant augmenter le risque associé à la participation à l'étude.- Antécédent de crises convulsives psychogènes ou non épileptiques- Patients avec uniquement des crises focales simples sans signes moteurs ou généralisées primaires- Antécédent ou présence de crises en cluster ne permettant pas un décompte individuel des crises au cours des 3 mois précédant l'inclusion- Antécédent ou diagnostic de syndrome de Lennox-Gastaut- Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) ≤ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et bilirubine directe ou totale) ≤ 1 LSN

- Utilisation intermittente de benzodiazépines > 1 fois / mois (1-2 doses dans une période de 24 heures était comptabilisé comme 1 prise) dans le mois précédant l'inclusion
- Patient traité par felbamate avec une exposition continue inférieure à 18 mois
- Patient traité par diazépam, phénytoïne, phénobarbital ou métabolites de ces médicaments au cours du mois précédant l'inclusion
- Traitement préalable (au cours de l'année précédente) ou actuel par vigabatrine. Les patients ayant des antécédents de traitement par vigabatrine devaient présenter un examen documenté d'absence d'anomalie du périmètre du champ visuel
- Antécédent d'une réaction d'hypersensibilité grave liée à un médicament (incluant mais non limité à syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de DRESS) ou tout rash lié à un traitement ayant conduit à une hospitalisation
- Antécédent de rash lié à un antiépileptique concernant la conjonctive ou la muqueuse ou plus d'un rash maculo-papulaire ayant conduit à l'arrêt de traitement

La randomisation a été stratifiée selon la localisation géographique (région 1 = Etats-Unis, Royaume-Uni, Allemagne France et Australie ; Région 2 = Corée et Espagne ; et Région 3 = Bulgarie, République Tchèque, Hongrie, Israël, Pologne, Roumanie, Serbie, Thaïlande et Ukraine).

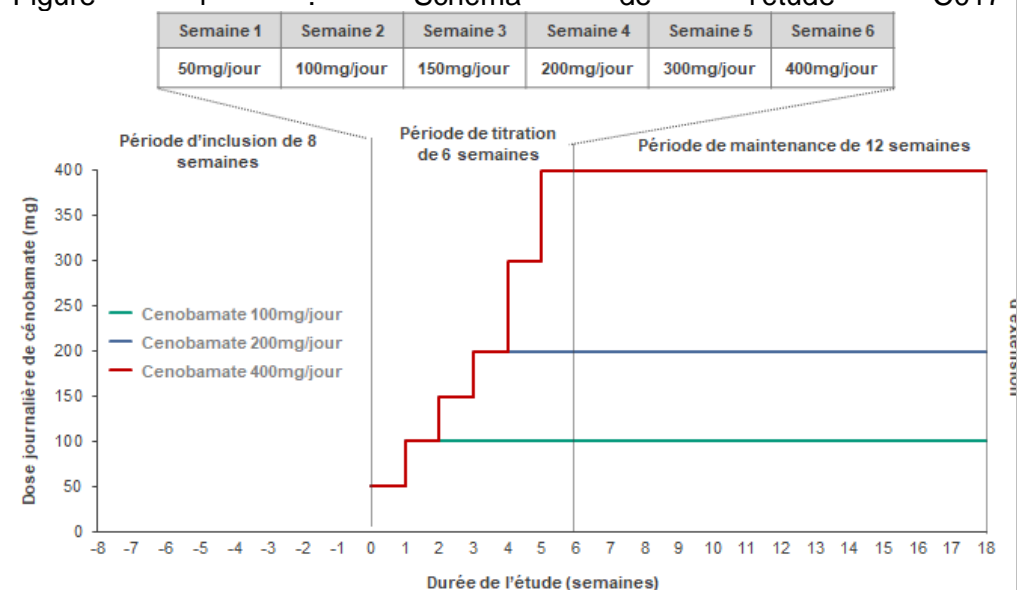
L'étude a comporté plusieurs périodes (cf figure 1 ci-dessous) :

- Une période d'inclusion de 8 semaines à l'issue de laquelle les patients éligibles ont ensuite été randomisés
- Une randomisation selon un ratio (1 : 1 : 1 : 1) dans un des quatre groupes de traitement : cénobamate 100 mg/jour, 200 mg/jour, 400 mg/jour et placebo (à volume équivalent)
- Une période de traitement en double aveugle de 18 semaines avec :
 - o une phase de titration de 6 semaines jusqu'à la dose préalablement définie.
 - o Une phase d'entretien de 12 semaines à la dose fixée (100, 200 ou 400 mg/jour)

A la fin de la période de traitement, les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par cénobamate au cours d'une étude de suivi en ouvert (C017-OLE) selon un protocole distinct. Les patients n'entrant pas de suite dans l'extension de l'étude en ouvert ont eu une réduction progressive de dose.

Schéma de l'étude

Figure 1 : Schéma de l'étude C017



Traitements étudiés

Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 1) pour recevoir en une prise et par voie orale :

	<ul style="list-style-type: none"> - Cénobamate à la dose de 100mg par jour - Cénobamate à la dose de 200mg par jour - Cénobamate à la dose de 400mg par jour - Placebo <p><u>Traitements concomitants</u> : Le traitement stable par 1 à 3 antiépileptiques était maintenu pendant l'étude.</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Critère principal pour la FDA : variation moyenne de la fréquence des crises focales (par période de 28 jours) pendant la période de traitement de 18 semaines par rapport à l'inclusion (analyse dans la population MITT) - Critère principal pour l'EMA : taux de répondeurs à 50%, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises focales d'au moins 50 % pendant la période d'entretien de 12 semaines par rapport à l'inclusion (analyse dans la population m-ITT-M)
Critères de jugement secondaires	<p>En l'absence de hiérarchisation et de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme étant exploratoires.</p> <p><u>Parmi les 5 critères de jugement secondaires, ont été analysés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients (répondeurs) présentant une réduction d'au moins 75%, 90% et 100% de la fréquence des crises focales : <ul style="list-style-type: none"> o entre l'inclusion et la période de traitement. o entre l'inclusion et la phase d'entretien. - Variation moyenne de la fréquence des crises focales (par période de 28 jours) des différents types de crises (focales simples avec composante moteur, focales complexes, tonico-cloniques avec généralisation secondaire) : <ul style="list-style-type: none"> o entre l'inclusion et la période de traitement o entre l'inclusion et la phase d'entretien - Evolution de l'impression clinique globale (CGI¹³) évaluée par l'investigateur à la fin de la période de traitement ou lors de l'arrêt prématuré de l'étude - Qualité de vie : score QOLCE¹⁴ - Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence de réduction moyenne de la fréquence des crises par rapport à l'inclusion d'au moins 16% entre les groupes de traitement, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 100 patients par groupe.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse principale</p> <p>Les analyses du critère de jugement principal et secondaire principal ont été conduites sur la population mITT-M : patients ayant reçu au moins une dose de traitement lors de la phase d'entretien et disposant d'au moins une évaluation de la fréquence des crises en période d'entretien.</p> <p>La différence entre les groupes cénobamate par rapport au placebo en termes de taux de répondeurs (réduction ≤ 50% de la fréquence des crises focales) lors de la phase d'entretien, par rapport à la période d'observation a été analysée à l'aide d'un test du Chi-deux.</p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la répétition des tests, le critère principal de jugement a été évalué selon une procédure hiérarchique de tests dans l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparaison cénobamate 200mg/jour vs placebo • Comparaison cénobamate 400mg/jour vs placebo • Comparaison cénobamate 100mg/jour vs placebo <p>Les trois comparaisons ont été réalisées au seuil de significativité de 0,05. La non-atteinte du seuil de significativité dans l'un des groupes de traitement impliquait</p>

¹³ Le score d'impression globale de changement selon l'aidant CGIC (Caregiver Global Impression of Change) a été évalué par l'aidant selon la question suivante : « depuis que votre enfant a commencé son traitement, évaluez l'état de santé général de votre enfant ? » avec 7 types de réponses possibles : « énormément amélioré », « très amélioré », « légèrement amélioré », « absence de changement », « légèrement empiré », « très empiré », « énormément empiré ». Le score total varie de 1 (« énormément amélioré ») à 7 (« énormément empiré »).

¹⁴ Le score de qualité de vie Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) a été évalué par le parent ou l'aidant des patients âgés de 4 ans et plus. Il évalue un score global de qualité de vie et des sous-scores d'attention/concentration, langage et interactions sociales sur une échelle globale de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie)

l'absence de significativité des analyses subséquentes prévues selon la procédure hiérarchisée.

Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'évaluer la proportion de répondeurs lors des 6 premières semaines de la phase d'entretien et celle lors des 6 dernières semaines.

Une analyse de sensibilité complémentaire a pris en compte les patients ayant arrêté le traitement durant la phase de titration : les données de la phase d'entretien de ces sujets ont été imputées en utilisant leurs données de titrage disponibles.

Méthode d'imputation des données manquantes pour l'analyse principale :

Afin d'évaluer l'effet des données manquantes sur l'analyse du critère d'évaluation principal, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées. Ces analyses de sensibilité ont porté sur les données observées de la phase de titration uniquement, des 6 premières semaines de la phase d'entretien et des 6 dernières semaines de la phase d'entretien.

Les principales populations d'analyse ont été les suivantes :

- **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés
- **Population ITT modifiée en phase d'entretien (mITT-M)** : correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement lors de la phase d'entretien et disposant d'au moins une évaluation de la fréquence des crises en période d'entretien. Il s'agit de la population principale pour l'analyse de l'efficacité
- **Population PP** : correspond à l'ensemble des patients randomisés excepté ceux présentant des déviations majeures au protocole et ayant au moins 80% d'observance ;
- **Population de tolérance** : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Etant donné que l'ensemble des patients randomisés avaient reçu une dose de traitement, la population ITT était identique à la population de tolérance.

Aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée.

Principaux amendements au protocole

- Amendement 1 (7 et 9 janvier 2014) : notamment réduction de la dose d'initiation de 100 ou 200 mg/jour à 50mg/jour et ralentissement de la phase de titration afin d'améliorer la tolérance, clarification de la définition de crises incontrôlées.
- Amendement 2 (20 avril 2015) : suppression de l'analyse intermédiaire, ajout de détails sur les procédures statistiques proposées, ajout de lacosamide comme antiépileptique concomitant dans l'analyse pharmacocinétique.

Résultats :

La justification de l'effectif a utilisé le critère de jugement principal pour la FDA et aucune justification d'effectif n'a été recherchée sur le critère de jugement principal pour l'EMA. Le critère de jugement principal retenu a donc été la variation moyenne de la fréquence des crises focales (par période de 28 jours) pendant la période de traitement de 18 semaines par rapport à l'inclusion, critère demandé par la FDA.

Effectifs

Au total, 437 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 108 dans le groupe cénobamate 100 mg, 110 dans le groupe cénobamate 200 mg, 111 dans le groupe cénobamate 400 mg et 108 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Les effectifs de patients ayant reçu au moins une dose de traitement lors de la phase d'entretien et disposant d'au moins une évaluation de la fréquence des crises en période d'entretien (correspondant à la population mITT-M d'analyse principale) ont été respectivement de : 102 dans le groupe cénobamate 100 mg, 98 dans le groupe cénobamate 200 mg, 95 dans le groupe cénobamate 400 mg et 102 dans le groupe placebo.

Tableau 1: Disposition des patients dans l'étude C017

	Cénobamate 100mg	Cénobamate 200mg	Cénobamate 400mg	Placebo	Total
Population, n (%)					
Patients randomisés	108	110	111	108	437
Population ITT	108 (100)	110 (100)	111 (100)	108 (100)	437 (97,1)
Population mITT-M	102 (94,4)	98 (89,1)	95 (85,6)	102 (94,4)	397 (88,2)
Population per-protocol	97 (89,8)	99 (90,0)	97 (87,4)	105 (97,2)	398 (88,4)
Population de tolérance	108 (100)	110 (100)	111 (100)	108 (100)	437 (97,1)
Patient ayant terminé l'étude la période de traitement en double aveugle					
n (%)	95 (88,0)	90 (81,8)	81 (73,0)	94 (87,0)	360 (80,0)
Patient inclus dans la phase d'extension en ouvert					
n (%)	95 (88,0)	90 (81,8)	80 (72,1)	91 (84,3)	356 (79,1)
Patient ayant arrêté le traitement prématurément lors de la période de traitement en double-aveugle					
n (%)	13 (12,0)	20 (18,2)	30 (27,0)	14 (13,0)	77 (17,1)
Raison principale de l'arrêt du médicament parmi les patients randomisés					
Événement indésirable	12 (11,1)	15 (13,6)	23 (20,7)	5 (4,6)	55 (12,2)
Retrait au choix du patient	0	4 (3,6)	3 (2,7)	5 (4,6)	12 (2,7)
Déviations au protocole	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	2 (0,4)
Manque d'efficacité	1 (0,9)	0	1 (0,9)	0	2 (0,4)
Perdu de vue	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,2)
Décès	0	0	0	0	0
Grossesse	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,2)
Autre	0	0	1 (0,9)	3 (2,8)	4 (0,9)

Parmi ces 437 patients, 360 (82%) ont terminé l'étude.

Le pourcentage d'arrêt d'étude a été de 17,1% dans l'ensemble des groupes de traitement avec comme principale cause la survenue d'événements indésirables (11,1 % dans le groupe cénobamate 100 mg, 13,6 % dans le groupe cénobamate 200 mg, 20,7 % dans le groupe cénobamate 400 mg et 4,6 % dans le groupe placebo).

La quasi-totalité des patients ayant terminé l'étude (79,1% ; n=356/437) ont été inclus dans l'extension de l'étude en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu le traitement par cénobamate jusqu'à un maximum de 6 ans.

▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 38 ans et près de la moitié des patients était de sexe masculin (de 46,8 % à 53,7 % selon le groupe).

La classification des syndromes épileptiques était la suivante :

- Crises focales simples sans composante moteur (n=91, 20,8%)
- Crises focales simples avec composante moteur (n=94, 21,5%)
- Crises focales complexes (n=345, 78,9%)
- Crises focales avec généralisation secondaire (n=262, 60,0%)
- Crises généralisées (n=18, 4,1%)
- Non classées (n=0, 0%)
- Clusters (n=1, 0,2%)
- Autres (n=4, 0,9%)

La totalité des patients (100 %) avaient reçu un traitement antérieur composé d'au moins deux antiépileptiques pour plus de 80% des patients de chaque groupe. Le nombre médian de traitements médicamenteux antiépileptiques antérieurs par patient était de 3 (min-max : 1-9). Tous les patients ont reçu un traitement concomitant composé d'au moins deux antiépileptiques pour plus de 60% des patients de chaque groupe. Le nombre médian de traitements concomitants était de 2,0 (min-max : 1-5)

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie des patients inclus dans l'étude C017

	Cénobamate 100mg (N=108)	Cénobamate 200mg (N=110)	Cénobamate 400mg (N=111)	Placebo (N=108)
Sexe n (%)				
Masculin	57 (52,8)	54 (49,1)	52 (46,8)	58 (53,7)
Age (années)				
Moyenne (ET)	39,0 (12,06)	40,9 (12,4)	39,6 (10,3)	39,6 (12,38)
Médiane	37,5	40,5	38,0	38,0
Min ; Max	19 ; 66	19 ; 69	21 ; 66	19 ; 70
Délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion (mois)				
N	102	100	104	101
Moyenne (ET)	25,5 (13,41)	22,8 (13,24)	24,4 (14,20)	23,0 (14,19)
Médiane	23,0	23,0	22,5	22,0
Min ; Max	1, 62	1, 55	1, 59	1, 54
Type de crises, n (%)				
Crises focales simples sans composante moteur	23 (21,3)	20 (18,2)	24 (21,6)	24 (22,2)
Crises focales simples avec composante moteur	25 (23,1)	25 (22,7)	22 (19,8)	22 (20,4)
Crises focales Complexes	89 (82,4)	84 (76,4)	88 (79,3)	84 (77,8)
Crises focales avec généralisation secondaire	69 (63,9)	61 (55,5)	72 (64,9)	60 (55,6)
Crises généralisées	6 (5,6)	2 (1,8)	4 (3,6)	6 (5,6)
Non classées	0	0	0	0
Clusters	0	1 (0,9)	0	0
Autres	0	2 (1,8)	0	2 (1,9)
Nombre de traitements médicamenteux antiépileptiques antérieurs, n (%)				
Moyenne (ET)	3,3 (1,71)	3,0 (1,58)	3,1 (1,60)	3,3 (1,78)
Médiane (Min ; Max)	3,0 (1-8)	3,0 (1-7)	3,0 (1-8)	3,0 (1-9)
1	14 (13,0)	19 (17,3)	15 (13,5)	13 (12,0)
2	28 (25,9)	27 (24,5)	32 (28,8)	33 (30,6)
3	24 (22,2)	32 (29,1)	29 (26,1)	19 (17,6)
>3	42 (38,9)	32 (29,1)	35 (31,5)	43 (39,8)
Nombre de traitements médicamenteux antiépileptiques concomitants, n (%)				
Moyenne (ET)	2,1 (0,78)	1,9 (0,77)	2,0 (0,74)	2,0 (0,71)
Médiane (Min ; Max)	2,0 (1-4)	2,0 (1-4)	2,0 (1-5)	2,0 (1-3)
1	28 (25,9)	39 (35,5)	25 (22,5)	26 (24,1)
2	45 (41,7)	47 (42,7)	62 (55,9)	54 (50,0)
3	34 (31,5)	23 (20,9)	22 (19,8)	27 (25,0)
>3	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	0

► Critère de jugement principal (demandé par la FDA) : Variation de la réduction de la fréquence des crises focales pendant la période d'entretien (12 semaines) en double-aveugle par rapport à l'inclusion, population mITT-M

La supériorité du cénobamate 200 mg/jour et 400 mg/jour par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction de la fréquence des crises focales ajustée sur 28 jours lors de la phase d'entretien, par rapport à la période d'inclusion. Dans l'ordre de la procédure hiérarchique suivante :

- Une réduction relative de **29,5%** entre le groupe cénobamate 200 mg/jour *versus* placebo (**p<0,001**, inférieur au seuil de significativité de 0,05 prédéfini)
- Une réduction relative de **36%** entre le groupe cénobamate 400 mg/jour *versus* placebo (**p<0,001**, inférieur au seuil de significativité de 0,05 prédéfini)

Aucune différence statistiquement significative n'a en revanche été observée entre le groupe cénobamate 100 mg/j *versus* placebo sur ce critère de jugement.

	Cénobamate 100mg (N=102)	Cénobamate 200mg (N=98)	Cénobamate 400mg (N=95)	Placebo (N=102)
Variation de réduction de la fréquence des crises focales entre la période d'observation et la période de traitement d'entretien				
Pourcentage de réduction	-41,5%	-56,5%	-63,0%	-27,0 %
Valeur de p vs. placebo	0,054	<0,001	<0,001	-

► **Critère de jugement secondaire (demandé par l'EMA) : Proportion de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises focales pendant la phase d'entretien (12 semaines) en double aveugle par rapport à l'inclusion, population MITT-M**

Les résultats ci-dessous sont considérés comme exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha.

La proportion de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises focales lors de la phase d'entretien, par rapport à la période d'inclusion (cf. tableau 3) a été de :

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

Tableau 3 : Résultats du critère principal de jugement - Proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises focales - Population MITT-M - étude C017

	Cénobamate 100mg (N=102)	Cénobamate 200mg (N=98)	Cénobamate 400mg (N=95)	Placebo (N=102)
Proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises focales				
Oui	41 (40,2)	55 (56,1)	61 (64,2)	26 (25,5)
Non	61 (59,8)	43 (43,9)	34 (35,8)	76 (74,5)
Valeur de p vs. placebo ^a	0,036	<0,001	<0,001	-

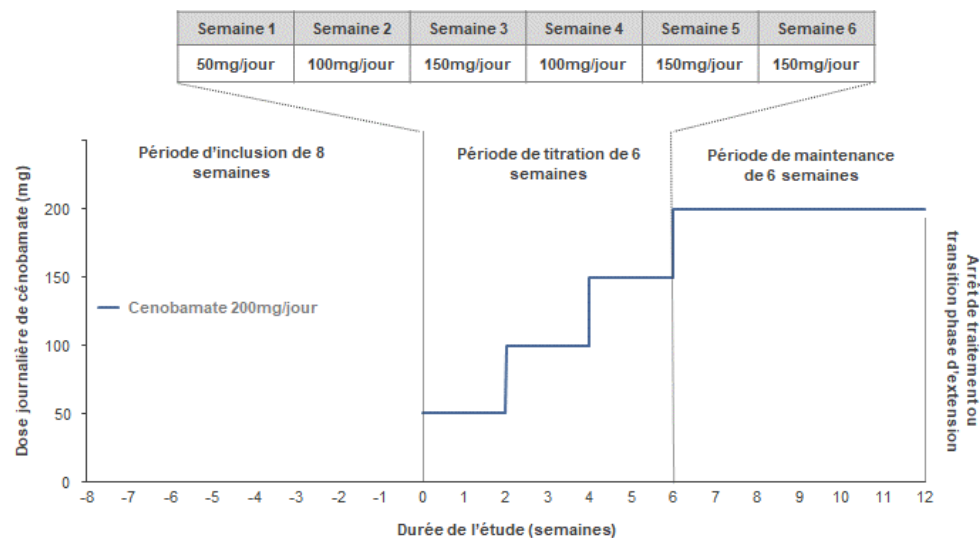
^a Test du Chi-deux

7.1.2 Etude C013

Référence	Etude C013 ¹¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01397968
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du cénobamate par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises par rapport à la période d'inclusion chez des patients présentant des crises partielles non totalement contrôlées malgré un traitement par un à trois antiépileptiques concomitants.
Type de l'étude	Etude de phase II multicentrique, comparative randomisée en double aveugle <i>versus</i> placebo réalisée chez des patients adultes présentant des crises focales avec ou sans généralisation secondaire pharmaco-résistantes ;
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernière visite du dernier patient inclus) : 6 juillet 2011 au 15 juin 2013.

	<p>Etude conduite dans 40 centres : République de Corée (8), Etats-Unis (22), Inde (7) et Pologne (7). Aucun centre en France.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 18 à 65 ans inclus - Diagnostic d'épilepsie focale pharmaco-résistante selon la classification de l'<i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) définie par : présence de crises non contrôlés par au moins 2 antiépileptiques utilisés à des doses d'au moins 50% de la dose journalière définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) depuis au moins 3 mois - Antécédent d'épilepsie depuis au moins 2 ans avec un EEG compatible avec l'épilepsie focale - <u>Durant la période d'inclusion de 8 semaines</u> : Survenue d'au moins trois crises focales (simple avec composante moteur, complexe avec ou sans généralisation secondaire) par 28 jours en moyenne (périodes libres de crises de 21 jours maximum) - Patient traité par une dose stable de : <ul style="list-style-type: none"> - 1 à 3 médicaments antiépileptiques - La stimulation du nerf vague était acceptée mais non comptée comme un traitement antiépileptique concomitant ; toutefois le dispositif devait avoir été implanté au moins 5 mois avant la phase d'observation et les paramètres de celle-ci devaient être stables au cours des 4 semaines précédant l'inclusion - La prise de benzodiazépine au moins une fois par semaine au cours du mois précédant la visite 1 pour le traitement de l'épilepsie, ou pour l'anxiété ou les troubles du sommeil, était comptée comme 1 antiépileptique : ainsi, seul un maximum de deux antiépileptiques supplémentaires était autorisé
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de crises convulsives psychogènes ou non épileptiques - Antécédent ou présence de crises en cluster ne permettant pas un décompte individuel des crises, - Antécédent ou diagnostic de syndrome de Lennox-Gastaut - Chirurgie de l'épilepsie programmée ou confirmée dans les 6 mois suivants l'inclusion - Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) ≤ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et bilirubine directe ou totale) ≤ 1 LSN - Clairance de la créatinine < 50 ml / min, telle que calculée par la formule de Cockcroft-Gault et nombre absolu de neutrophiles $< 1 500 / \mu\text{l}$ - Anomalie cliniquement significative à l'ECG, incluant QTcF < 340 ms ou > 450 ms - Patient traité par valproate de sodium avec un taux de plaquettes inférieur à $80 000 / \mu\text{l}$ - Utilisation intermittente de benzodiazépines > 1/mois (1-2 doses dans une période de 24 heures était comptabilisé comme 1 prise) dans le mois précédant l'inclusion - Patient traité par felbamate avec une exposition continue inférieure à 18 mois - Patient traité par phénytoïne, phénobarbitone (phénobarbital) ou métabolites de ces médicaments - Traitement préalable (au cours de l'année précédente) ou actuel par vigabatrine. Les patients ayant des antécédents de traitement par vigabatrine devaient être exclus s'ils n'avaient pas effectué un examen documenté des champs visuels par un ophtalmologiste ou un neuro-ophtalmologiste, ou si les résultats de ces examens étaient anormaux - Traitement préalable ou actuel pendant 1 semaine précédant l'inclusion par l'un des médicaments suivants : clopidogrel, diazépam, phénytoïne, phénobarbital, oméprazole, fluvoxamine, amitriptyline, clomipramine, bupropion, méthadone, ifosfamide, cyclophosphamide, éfavirenz et progestérone
Schéma de l'étude	<p>L'étude a comporté plusieurs périodes (cf figure ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une période d'inclusion de 8 semaines à l'issue de laquelle les patients éligibles ont ensuite été randomisés - Une randomisation selon un ratio (1 :1) dans un des 2 groupes de traitement : cénobamate augmenté progressivement de 50 à 200 mg/jour et placebo (à volume équivalent) - Une période de traitement en double aveugle de 12 semaines avec :

- o une phase de titration de 6 semaines une phase d'entretien de 6 semaines à la dose fixée (200 mg/jour)
- Une phase d'arrêt de traitement de 3 semaines avec une réduction progressive de la posologie



A la fin de la période de traitement, les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par cénobamate au cours d'une étude de suivi en ouvert soit après la phase d'arrêt de traitement soit directement après la phase de traitement.

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir en une prise par jour par voie orale :

- Cénobamate (dose augmentée progressivement de 50 à 200 mg/jour)
- Placebo

Traitements concomitants : Les posologies des antiépileptiques (1-3 AE) concomitants devaient rester stables tout au long de l'étude.

Critère de jugement principal

Variation moyenne de la fréquence des crises sur 28 jours pendant la période de traitement par rapport à la période d'inclusion (population ITT)

Critères de jugement secondaires

En l'absence de hiérarchisation et de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme étant exploratoires.

Parmi les 4 critères de jugement secondaires, ont été analysés :

- Proportion de patients (répondeurs) présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises focales par rapport à l'inclusion
 - Variation moyenne de la fréquence des crises focales (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement des différents types de crises (focales simples avec composante moteur, focales complexes, tonico-cloniques avec généralisation secondaire)
- Tolérance

Taille de l'échantillon

Afin de détecter une différence d'au moins 16% dans le pourcentage de réduction de la fréquence des crises entre un groupe de dosage actif et un groupe placebo avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujet nécessaires a été évalué à 100 patients par groupe.

Méthode d'analyse des résultats

Analyse principale
L'analyse a été réalisée dans la population en intention-de-traiter (ITT). Afin de comprendre la distribution statistique de la variation moyenne de la fréquence des crises focales (par période de 28 jours) et de mieux décrire l'effet du traitement, différentes méthodes d'ajustement sur les données observées avaient été pré-spécifiées et évaluées :

1. Analyse paramétrique de covariance (ANCOVA) incluant le groupe de traitement, le pays comme variables indépendantes et la fréquence des crises à l'inclusion comme covariables ;

2. Analyse non paramétrique de covariance (ANCOVA) en utilisant les rangs incluant la variation par rapport à 'inclusion comme variable dépendante, le groupe de traitement, le pays come variables indépendantes et la fréquence des crises à l'inclusion comme covariables ;
3. Idem analyse 2 mais transformation en valeur logarithmique de la fréquence des crises focales.

Etant donné que les deux modèles non paramétriques permettaient de valider les hypothèses de distribution similaires (fréquence médiane des crises à l'inclusion entre les groupes de traitement), les analyses finales étaient basées sur un modèle non paramétrique pour l'évaluation de la variation des crises focales (28 jours) et un test de la somme des rangs de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison des groupes de traitement.

La différence entre les groupes de traitement, l'intervalle de confiance à 95% et la valeur de p sont présentés.

Analyse des critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires
Proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises focales par rapport à l'inclusion : la comparaison des groupes a été réalisée en utilisant un modèle de régression logistique incluant le traitement, le pays, la fréquence de crises à l'inclusion et le traitement selon le site d'étude. Les odds ratio (OR) entre traitements (cénobamate vs placebo) et leur intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) ont été calculés.

Variation moyenne de la fréquence des crises focales (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : ce critère a été évalué suivant la méthodologie utilisée pour le critère principal et le modèle d'ajustement a été adapté pour chaque type de crises focales.

Méthode d'imputation des données manquantes pour l'analyse principale :

Les données manquantes lors de la période en double-aveugle ont été imputées par projection de la dernière valeur observées (LOCF : Last Observation Carried Forward).

Les principales populations d'analyse ont été les suivantes :

- **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés
- **Population PP** : correspond à l'ensemble des patients randomisés excepté ceux présentant des déviations majeures au protocole et ayant au moins 80% d'observance ;
- **Population de tolérance** : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Etant donné que l'ensemble des patients randomisés avaient reçu une dose de traitement, la population ITT était identique à la population de tolérance.

Principaux amendements au protocole

- Amendement 1 (9 mai 2011) : Modification des critères d'inclusion/exclusion afin de permettre aux patients traités par carbamazépine de participer à l'étude ;
- Amendement 2 (1^{er} novembre 2011) : ajout d'une phase d'extension en ouvert afin de collecter des données de tolérance à long terme ;
- Amendement 6 (10 avril 2013) : ajout d'évaluations additionnelles chez les patients présentant des éruptions cutanées apparues sous traitement ;
- Amendement 7 (10 octobre 2013) : augmentation de la dose cible utilisée dans la phase d'extension jusqu'à 400mg.

Résultats :

Effectifs

Au total, 222 patients ont été randomisés parmi lesquels 113 dans le groupe cénobamate et 109 dans le groupe placebo correspondant à la population ITT. La grande majorité des patients (n= 201/222 ; 90%) ont terminé l'étude.

Tableau 4 : Disposition des patients - Etude C013

	Cénobamate 200 mg (N=113)	Placebo	Total (N=222)
Population, n (%)			
Population randomisée	113 (100,0)	109 (100,0)	222 (100,0)
Population mITT	113 (100,0)	109 (100,0)	222 (100,0)
Population ITT*	113 (100,0)	108 (99,1)	221 (99,5)
Population per-protocol	107 (94,7)	106 (97,2)	213 (95,9)
Population de tolérance	113 (100,0)	109 (100,0)	222 (100,0)
Patient ayant terminé l'étude la période de traitement en double aveugle			
N (%)	102 (90,3)	99 (90,8)	201 (90,5)
Patient inclus dans la phase d'extension en ouvert			
N (%)	76 (67,3)	73 (67,0)	149 (67,1)
Patient ayant arrêté le traitement prématurément lors de la période de traitement en double-aveugle			
N (%)	11 (9,7)	10 (9,2)	21 (9,5)
Raison principale de l'arrêt du médicament parmi les patients randomisés			
Evénement indésirable	4 (3,5)	4 (3,7)	8 (3,6)
Perdu de vue	2 (1,8)	0	2 (0,9)
Autre	0	1 (0,9)	1 (0,5)
Déviations au protocole	0	1 (0,9)	1 (0,5)
Retrait au choix du patient	5 (4,4)	4 (3,7)	9 (4,1)

* La population ITT comprend tous les sujets mITT qui ont au moins une évaluation d'efficacité.

Le pourcentage d'arrêt d'étude a été de 9,5 % dans l'ensemble des groupes de traitement avec comme principales causes le retrait du consentement (4,4 % dans le groupe cénobamate et 3,7 % dans le groupe placebo) ainsi que la présence d'événements indésirables (3,5 % dans le groupe cénobamate et 3,7 % dans le groupe placebo).

Au total, 222 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 113 dans le groupe cénobamate et 109 dans le groupe placebo, correspondant à la population mITT. Les effectifs de patients ayant reçu au moins une dose de traitement lors de la phase d'entretien et disposant d'au moins une évaluation de la fréquence des crises en période d'entretien (correspondant à la population ITT d'analyse principale) ont été respectivement de : 113 (100%) dans le groupe cénobamate et 108 dans le groupe placebo (99,1%).

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 37 ans et près de la moitié des patients étaient de sexe masculin (de 48,7% à 53,2% selon le groupe).

Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie des patients inclus dans l'étude C013

	Cénobamate 200 mg/j (N=113)	Placebo (N=109)	Total (N=222)
Sexe n (%)			
Masculin n (%)	55 (48,7)	58 (53,2)	113 (50,9)
Age (années)			
Moyenne (ET)	36,2 (11,27)	37,5 (11,38)	36,9 (11,31)
Médiane	36,0	38,0	37,0
Min ; Max	18 ; 61	18 ; 59	18 ; 61
Délai depuis le diagnostic (mois)			

Moyenne (ET)	271,1 (164,10)	275,7 (165,86)	273,3 (164,61)
Médiane	239,4	252,8	244,2
Min ; Max	28 ; 630	29 ; 729	28 ; 729
Fréquence mensuelle (28 jours) moyenne des crises lors de l'inclusion			
Moyenne (ET)	16,2 (24,71)	15,3 (29,40)	15,7 (27,06)
Médiane	7,5	5,5	6,5
Min-Max	0 ; 187	2 ; 237	0 ; 237
Nombre de traitements médicamenteux antiépileptiques concomitants, n (%)			
1	19 (16,8)	12 (11,0)	31 (14,0)
2	53 (46,9)	52 (47,7)	105 (47,3)
>2	41 (36,3)	45 (41,3)	86 (38,7)

Traitements concomitants

La majorité (86 %) des patients étaient traités par au moins 2 antiépileptiques à l'inclusion parmi lesquels 47,3% traités par 2 AE (cénobamate : 46,9 % ; placebo : 47,7 %) et 38,7 % traités par 3 AE (cénobamate : 36,3 % ; placebo : 41,3 %). Les principaux traitements étaient : lévétiracetam (cénobamate : 45,1% ; placebo : 48,6%), carbamazépine (33,6 % ; 39,4 %), lamotrigine (36,3 % ; 31,2 %), oxcarbazépine (21,2 % ; 23,9 %), lacosamide (23,9% ; 19,3%), topiramate (22,1 % ; 19,3 %), clobazam (19,5 % ; 14,7 %), valproate de sodium (15,0 % ; 18,3 %), et acide valproïque (11,5 % ; 10,1 %).

► Critère de jugement principal : Variation de la fréquence moyenne des crises focales par période de 28 jours entre la période de traitement de 12 semaines en double-aveugle et la période d'inclusion, population ITT

La supériorité du cénobamate 200 mg/jour par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre des crises focales sur 28 jours pendant la période de traitement de 12 semaines par rapport à l'inclusion avec : **une réduction du nombre médian de crises mensuelles de 55,6% dans le groupe cénobamate 200 mg/jour versus 21,5% dans le groupe placebo (p<0,0001)** (cf tableau 6).

Tableau 6 : Résultats du critère principal de jugement – Population ITT – étude C013

Critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises focales	Cénobamate 200 mg/j (N=113)	Placebo (N=109)
	Valeur	Valeur
Pourcentage moyen (ET)	35,5 (74,48)	2,0 (91,57)
Pourcentage médian (min-max)	55,6% (-417,3 ; 100,0)	21,5% (-588,0 ; 100,0)
Comparaison par rapport au placebo : valeur de P	<0,0001	

7.1.3 Méta-analyse en réseau

Le laboratoire a fourni une méta-analyse bayésienne en réseau de comparaisons indirectes (non publiée) qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cénobamate en association en comparaison à 5 autres AE (lacosamide, brivaracetam, eslicarbazépine, perampanel, levetiracetam) utilisés en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles pharmacorésistantes chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en décembre 2019 puis actualisée en octobre 2020 afin d'inclure les études selon les critères suivants :

- études ayant évalué l'efficacité et la tolérance des antiépileptiques de 3^{ème} génération (brivaracétam, cénobamate, eslicarbazépine, lacosamide, perampanel) ainsi que le lévétiracétam aux posologies d'entretien recommandées par l'EMA ;
- études ayant réalisé une comparaison avec l'un des traitements cités précédemment ou avec un placebo / soins de support ;
- études pour lesquelles des analyses d'efficacité sur les critères suivants ont été effectuées : proportion de patients répondeurs présentant une réduction d'au moins 50% ou 100% de la fréquence des crises focales.

A noter que les sources ayant permis d'établir cette revue de la littérature ne sont pas détaillées dans le rapport d'analyse.

Ont été exclues les études ne disposant pas d'une période de traitement à dose stable suffisamment longue (étude d'escalades de doses à 4 semaines)

Les critères de jugement d'efficacité évalués ont été la proportion de patients (répondeurs) présentant une réduction d'au moins 50% et d'au moins 100 % de la fréquence des crises focales.

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon un modèle Bayésien à effets aléatoires (analyse principale). Une analyse additionnelle a été réalisée selon un modèle à effets fixes. Trois analyses ont été conduites : AE de 3^{ème} génération, AE de 3^{ème} génération et lévétiracétam, AE de 3^{ème} génération poolés.

Au total, 36 études contrôlées randomisées ont été identifiées parmi lesquelles 23 études incluses dans la méta-analyse (n= 10 092 patients au total) dont une avec le cénobamate (étude C017).

En termes de résultats, il a été suggéré :

- sur le taux de répondeurs 50 % :
 - o selon l'analyse principale (modèle à effets aléatoires) : une absence de différence entre le cénobamate versus chacun des AE et une différence en faveur du cénobamate versus le groupe poolé des AE de 3^{ème} génération (OR médian : 0,51 IC_{95%} [0,27 – 0,97] , écart-type médian inter-études :0,110)
 - o selon l'analyse additionnelle (modèle à effets fixes) : une différence en faveur du cénobamate *versus* chacun des AE et *versus* le groupe poolé des AE de 3^{ème} génération (OR médian : 0,51 IC_{95%} [0,29 – 0,87]).
- sur le taux de répondeurs 100 % : une absence de différence entre le cénobamate versus chacun des AE et versus le groupe poolée des AE de 3^{ème} génération

Les résultats de cette méta-analyse sont cependant limitées par les éléments suivants ne permettant pas d'établir des conclusions robustes :

- l'hétérogénéité concernant l'existence d'une période de titration et de la durée de la période d'entretien au cours des études :
 - o Quatre des six études concernant le brivaracétam ne comportaient pas de période de titration, pouvant induire une certaine hétérogénéité par rapport aux autres traitements
 - o Pour les études brivaracétam comportant une période de titration, la durée de la période d'entretien était plus courte (7-8 semaines) comparativement aux autre antiépileptiques (12-13 semaines)
- la définition du critère d'efficacité d'absence de crises (répondeurs 100 %) ayant été différente entre les études avec une analyse ayant été réalisée soit sur la population ITT (patient considéré répondeur si le patient avait terminé l'étude et était sans crises) ou selon la méthode LOCF (patient considéré répondeur si le patient était sans crises avant la sortie de l'étude) ;
- l'hétérogénéité entre les périodes de traitement évaluées : période d'entretien (si résultats disponibles) ou période de traitement dans le cas contraire.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude C017 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire QOLIE-31-P spécifique de l'épilepsie (*Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31*)¹⁴. La qualité de vie ayant été un critère exploratoire non hiérarchisé dans cette étude, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude C017 (durée de traitement de 18 semaines en double-aveugle)

Au cours de l'étude C017, le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 64,8 %, 76,4 % et 90,1 % dans les groupes cénobamate 100 mg/jour, 200 mg/jour et 400 mg/jour respectivement *versus* 70,4% dans le groupe placebo. Les EI reliés au traitement ont été plus fréquent dans les groupes cénobamate (57,4 % à 82,9 %) que chez les patients du groupe placebo (42,6 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) ont été :

- somnolence (groupes cénobamate de 100 mg/j à 400 mg/j : 18,5% à ; 36,9% *versus* groupe placebo : 8,3 %)
- étourdissements (17,6 % à 33,3 % *versus* 13,9 % respectivement)
- fatigue (12,0 % à 24,3 % *versus* 8,3 % respectivement).
- maux de tête (10,2 % à 10,9% *versus* 5,6 % respectivement)

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 3,6 % à 9,3 % selon la dose dans les groupes cénobamate *versus* 5,6 % (6/108) dans le groupe placebo. Les principaux EIG dans les groupes cénobamate ont été : crises d'épilepsie, désordres psychiatriques dont des idées suicidaires.

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans les groupes cénobamate (10,2 % à 19,8 % selon la dose) que dans le groupe placebo (4,6 %) avec comme principaux EI liés au traitement dans les groupes cénobamate : troubles du système nerveux, désordres psychiatriques et troubles de la peau et du tissu sous-cutané.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Concernant les EI d'intérêt particulier, 3/110 patients du groupe cénobamate 200 mg/jour ont présenté un EI d'hypersensibilité d'intérêt particulier (1 syndrome de DRESS et 2 rashes cutanés).

7.3.1.2 Etude C013 (durée de traitement de 12 semaines en double-aveugle)

Au cours de l'étude C013, le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 76,1 % dans le groupe cénobamate 200 mg/j *versus* 63,3 % dans le groupe placebo. Les EI reliés au traitement ont été plus élevés dans le groupe cénobamate 200 mg/j (59,3 %) que dans le groupe placebo (45,9 %).

Les EI les plus fréquemment ont été :

- Somnolence (22,1 % dans le groupe cénobamate 200 mg/j *versus* 11,9 % dans le groupe placebo)
- Etourdissements (21,1 % *versus* 16,5 % respectivement)
- Maux de tête (12,4% *versus* 12,8% respectivement)
- Nausées (11,5 % *versus* 4,6 % respectivement)
- Fatigue (10,6 % *versus* 6,4 % respectivement)

- Troubles de l'équilibre (8 % *versus* 0,9 % respectivement)
- Nystagmus (9,8 % *versus* 0 %)

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 2,7% dans le groupe cénobamate *versus* 3,7% dans le groupe placebo. Les principaux EIG dans le groupe cénobamate ont été : réaction d'hypersensibilité, état de mal épileptique et infection urinaire.

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe cénobamate, 4,4% *versus* 2,8%, tous ont été considérés comme liés au traitement. Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période de traitement dans cette étude.

7.3.2 Données groupées issues des études de suivi en ouvert des deux études C017 et C013 (durée médiane de traitement de 54,56 mois (min-max : 0,3 ; 93,7))

Ces études de suivi en ouvert ont eu pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du cénobamate, comme traitement adjuvant chez les adultes de plus de 18 ans atteints d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs. Ont été inclus les patients ayant précédemment complété les périodes de traitement en double-aveugle des études C017 et C013. Les patients pouvaient recevoir le traitement jusqu'à 6 ans.

La dose cible de cénobamate reçue au cours de cette étude en ouvert était de 300 mg/j. Des adaptations de dose ont été autorisées au cours de l'étude en cas d'intolérance ou d'inefficacité (de 100 mg/j à 400 mg/j, cette dernière correspondant à la dose maximale recommandée par le RCP ONTOZRY (cénobamate)).

A la date d'analyse du 1^{er} juillet 2019, un total de 504 patients a été inclus avec une exposition médiane au cénobamate de 54,56 mois (0,3 ; 93,7), soit environ 4,5 ans. La grande majorité des patients (88,5 %) ont présenté au moins un EI (n=446/504) dont 72,2 % considérés comme liés au traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés au cours des études randomisées à plus court terme avec majoritairement des étourdissements (33,9 %), des états de somnolence (23,6 %) et maux de tête (18,7 %).

Au cours de la période de suivi, 21,8 % des patients ont présenté un EI grave dont 5 % considérés comme liés au cénobamate, parmi lesquels : convulsions (0,6%) et vertiges (0,6%).

Onze décès sont survenus au cours des études en ouvert n'ayant pas été considéré comme liés au traitement.

7.3.2.1 Etude C021 - Etude de phase III de tolérance

L'étude C021 est une étude de phase III de tolérance, multicentrique internationale, non comparative, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du cénobamate chez 1339 patients adultes atteints d'épilepsie partielle.

Cette étude a été mise en place à la suite d'observations de 3 cas de DRESS au cours du développement clinique du cénobamate afin d'évaluer l'impact d'un schéma de titration modifié incluant une phase de titration plus lente (augmentation de dose toutes les deux semaines) et une dose d'initiation plus faible (12,5 mg) sur le risque de survenue de DRESS. Ce schéma posologique correspond désormais au schéma validé par l'AMM d'ONTOZRY (cénobamate).

Au total, à la date de clôture des données du 23 avril 2018, 1339 patients ont été inclus avec une exposition médiane au traitement de 39 semaines (0,16-89)

Au cours de la période de suivi, 1128 patients avaient (84,2 %) ont rapporté au moins un EI parmi lesquels les plus fréquents ont été similaires à ceux rapportés au cours des études randomisées à plus court terme : la somnolence (28,1%), les étourdissements (23,6%) et la fatigue (16,6%).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 8,1 % avec des EI du même ordre que ceux des études randomisées.

Lors de cette étude, 4 patients sont décédés dont 3 pour lesquels la causalité a été considérée comme non liée au traitement (spasme laryngé, hémorragie intracrânienne d'origine traumatique,

choc hypovolémique) et 1 pour lequel elle a été considérée comme très improbablement liée (mort subite inexplicée d'un patient).

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

Le résumé des risques du PGR d'ONTOZRY (cénobamate) (version 1.0 du 25 janvier 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Risques importants potentiels et informations manquantes

Risques importants identifiés	- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Risques importants potentiels	- Hypersensibilité - Idées suicidaires (effet classe) - Réduction de l'intervalle QT - Toxicité embryofœtale et sur la reproduction
Informations manquantes	Aucune

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées ont été la somnolence, les étourdissements, la fatigue et les céphalées.

Les réactions indésirables qui ont le plus souvent conduit à l'arrêt du traitement, par ordre décroissant de fréquence, étaient les suivantes : ataxie (1,6 % vs 0,5 % pour le placebo), étourdissements (1,6 % vs 0,5 % pour le placebo), somnolence (1,4 % vs 0,5 % pour le placebo), nystagmus (0,7 % vs 0 % pour le placebo), vertiges (0,7 % vs 0 % pour le placebo) et diplopie (0,5 % vs 0 % pour le placebo). Ces réactions indésirables sont doses-dépendantes et le schéma d'augmentation progressive de la dose doit être strictement respecté.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables sous forme tabulée

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables au cours d'essais cliniques
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	État confusionnel, irritabilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence*, anomalies de la coordination et de la démarche*, céphalée
	Fréquent	Dysarthrie, nystagmus, aphasie, atteinte de la mémoire.
Affections oculaires	Fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée*
	Rare	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Investigations	Fréquent	Enzyme hépatique augmentée*

Description de réactions indésirables particulières

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Trois cas de syndrome DRESS ont été rapportés dans les 2 à 4 semaines suivant l'instauration du cénobamate dans des études menées avec des doses initiales élevées (50 mg ou 100 mg une fois par jour) et une augmentation progressive de la dose hebdomadaire ou plus rapprochée. Aucun cas de syndrome DRESS n'a été rapporté dans une étude de sécurité en ouvert menée auprès de 1 340 patients épileptiques lorsque le cénobamate était instauré à 12,5 mg/jour et augmenté toutes les deux semaines.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome DRESS et étroitement surveillés quant aux réactions cutanées. Les symptômes du syndrome DRESS comprennent généralement, mais non exclusivement, de la fièvre, une éruption cutanée associée à l'atteinte d'autres systèmes d'organes, une lymphadénopathie, des anomalies aux tests de la fonction hépatique et une éosinophilie. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présents, même si l'éruption cutanée n'est pas visible. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le cénobamate doit être immédiatement arrêté et un autre traitement doit être envisagé (selon le cas). Ontozry doit toujours être instauré à la dose de 12,5 mg une fois par jour et titré au maximum une fois toutes les deux semaines (voir rubriques 4.2 et 4.4.).

Hypersensibilité

Quatre (0,9 %) patients traités par cénobamate et un (0,5 %) patient sous placebo ont présenté un événement d'hypersensibilité. Deux patients dans le groupe recevant le cénobamate ont présenté des événements d'hypersensibilité au médicament. Un patient traité par cénobamate a présenté un événement d'hypersensibilité et un patient traité par cénobamate a présenté un événement d'œdème des paupières. Le patient sous placebo a présenté un événement d'hypersensibilité. Tous les événements ont été classés comme étant légers ou modérés. »

07.4 Données d'utilisation

La spécialité ONTOZRY (cénobamate) a fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 24 mars 2021 (débutée le 28 mai 2021) dans un périmètre restreint de l'indication AMM en « traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, **en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles** ».

Selon les informations de l'ANSM, à la date du 28/06/2021, 25 patients ont été inclus dans cette ATU de cohorte. Les données d'efficacité et de tolérance concernant ces patients ne sont pas disponibles à ce jour.

07.5 Résumé & discussion

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

- Une étude (C017) de recherche de dose avec une période de traitement de 18 semaines
- Une étude (C013) avec une période de traitement de 12 semaines ;

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

► Efficacité (dont qualité de vie)

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

L'âge médian des patients était entre 37 et 38 ans et environ la moitié des patients (50,6 à 50,9%) étaient de sexe masculin. La majorité des patients prenaient au moins deux autres médicaments antiépileptiques à l'inclusion (72,8 % et 86 %) avec comme principaux traitements le lévétiracétam, le lamotrigine et la carbamazépine (> 10 %).

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

La supériorité du cénobamate par rapport au placebo, en traitement adjuvant a été démontrée sur :

- le critère de jugement principal, défini pour l'évaluation FDA, de réduction de la fréquence des crises focales ajustée sur 28 jours lors de la période d'entretien de 12 semaines par rapport à l'inclusion :

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

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

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

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

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

► Tolérance

Les données groupées des études cliniques randomisées en double aveugle ont inclus 438 patients exposés au cénobamate *versus* 217 patients exposés au placebo pendant 12 à 18 semaines de traitement selon l'étude. Le pourcentage de patients présentant un événement indésirable (EI) a été de 64,8% à 90,1% (selon la dose) dans les groupes cénobamate *versus* de 63,3% à 70,4% dans les groupes placebo. Les plus fréquents ont été : une somnolence (de 18,5% à 36,9% dans les groupes cénobamate *versus* de 8,3% à 11,9% dans les groupes placebo), les étourdissements (de 17,6% à 33,3% *versus* de 13,9% à 16,5% respectivement) et la fatigue (de 10,6% à 24,3% *versus* de 6,4% à 8,3%). Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 1,8% à 9,3% dans les groupes cénobamate *versus* de 3,7% à 5,6% dans les groupes placebo respectivement avec comme principaux EI dans le groupe cénobamate : crises d'épilepsie et idées suicidaires (≥2 patients).

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

A la suite d'observations de 3 cas de DRESS, une étude de phase III de tolérance (C021) non comparative a été mise en place afin d'évaluer l'impact d'un schéma de titration du cénobamate modifié sur le risque de survenue de DRESS en incluant une phase de titration plus lente

(augmentation de dose toutes les deux semaines) et une dose d'initiation plus faible (12,5 mg). Ce schéma posologique correspond désormais au schéma validé par l'AMM d'ONTOZRY (cénobamate). Au total, 1339 patients ont été inclus dans cette étude et traités pendant une médiane de 55 mois. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 84,2% (n=1128/1339) avec comme EI les plus fréquemment rapportés : la somnolence (28,1%), les étourdissements (23,6%) et la fatigue (16,6%). Quatre patients sont décédés au cours de l'étude dont la causalité a été considérée non liée au traitement de l'étude ou très improbablement liés. Au cours de cette étude, aucun syndrome de DRESS n'a été identifié.

► Discussion

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

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

- les études ont été réalisées *versus* placebo dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques (en médiane 3 traitements antérieurs) et où des comparateurs actifs sont disponibles.
- les données d'efficacité sont limitées à court terme (analyse principale à 12 et 18 semaines), ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique
- aucune donnée de comparaison de la tolérance du cénobamate par rapport aux antiépileptiques actuellement disponibles n'est disponible
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire

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, ONTOZRY (cénobamate) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

Une étude est en cours dans le traitement des crises d'épilepsie primaire généralisées tonico-cloniques.

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

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹⁵

L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie¹⁶ associée à une bonne tolérance du traitement, si cela est possible. Si cela n'est pas possible, le traitement médicamenteux vise à réduire le nombre de crises, avec la meilleure qualité de vie possible. La stratégie thérapeutique doit être individualisée, en accord avec le patient et/ou sa famille et/ou son représentant légal, en fonction des caractéristiques du patient (sexe, âge, etc.), du type de crise, du diagnostic syndromique, des médicaments et thérapeutiques existantes, des comorbidités et du mode de vie du patient. Une épilepsie ne justifie pas systématiquement la prescription d'un traitement de fond.

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

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

Le patient doit être adressé à un centre expert en cas de pharmaco-résistance¹⁷, d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical ou d'épilepsie associée à une maladie rare avérée ou suspectée.

A ce jour, dans le traitement des crises d'épilepsie partielle, les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des crises focales de l'adulte².

Place d'ONTOZRY (cénobamate) dans la stratégie thérapeutique :

ONTOZRY (cénobamate) est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par cénobamate dans les crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, devra prendre en compte l'efficacité et la tolérance du produit ainsi que des effets observés chez des patients avec un diagnostic spécifique.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP.

¹⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes

¹⁶ 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).

¹⁷ Échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La répétition, en général spontanée, des crises d'épilepsie, peut avoir des conséquences directes à type de traumatisme grave et est susceptible d'entraîner à moyen et à long terme des troubles psychologiques, une altération marquée de la qualité de vie et avoir des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients.
- ▶ La spécialité ONTOZRY (cénobamate) est un médicament à visée symptomatique 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 (cf rubrique comparateurs 05).
- ▶ ONTOZRY (cénobamate) est une alternative en traitement de troisième intention en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

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,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient.

ONTOZRY (cénobamate) 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 ONTOZRY (cénobamate) est important dans le traitement en association, des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité du cénobamate, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises focales par rapport au placebo,
- l'absence de comparaison directe à des comparateurs cliniquement pertinents actifs
- du besoin médical à disposer de nouveaux traitements pour la prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte,

la Commission considère que ONTOZRY (cénobamate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte présentant une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs.

09.3 Population cible

La population cible de ONTOZRY (cénobamate) correspond aux patients adultes atteints d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement adjuvant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La population cible prévalente est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- d'après l'INSEE, le nombre de personnes âgés de 18 ans ou plus en France métropolitaine est estimé à 52 641 954 au 1^{er} janvier 2020¹⁸
- la prévalence de l'épilepsie en France est estimée de 6 à 7/1000¹⁹, soit entre 316 000 et 368 5000 patients
- les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies²⁰, soit entre 190 000 et 221 000 patients
- De 20 à 40% de ces épilepsies partielles seraient pharmaco-résistantes et nécessiteraient une association de plusieurs antiépileptiques²¹ soit entre 38 000 et 88 400 patients

Au total, la population cible prévalente d'ONTOZRY (cénobamate) est estimée entre 38 000 et 88 400 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements en boîtes de 14 et de 28 comprimés 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.

¹⁸ Insee, estimations de population (mis à jour au 1^{er} janvier 2020), disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

¹⁹ Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Revue de neurologie. 2004;160:5S22-5S30

²⁰ Hauser WA et al. , «Descriptive epidemiology of epilepsy. Contribution of population-based study from Rochester, Minnesota.,» Mayo Clin Proc, vol. 73 , pp. 576-86, 1996.

²¹ Avis de la Commission de la Transparence BRIVIACT, 20 juillet 2016 disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15170_BRIVIACT_PIC_INS_Avis2_CT15170.pdf

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07 juillet 2021 Date d'examen et d'adoption : 21 juillet 2021 Date d'audition : 08 septembre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ONTOZRY 12,5mg, comprimé et 25mg, comprimé pelliculé - Kit d'instauration du traitement</u> B/28 (CIP : 34009 302 300 3 9) <u>ONTOZRY 50mg, comprimé pelliculé</u> B/14 (CIP : 34009 302 300 4 6) <u>ONTOZRY 50mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 302 300 5 3) <u>ONTOZRY 100mg, comprimé pelliculé</u> B/14 (CIP : 34009 302 300 6 0) <u>ONTOZRY 100mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 302 300 8 4) <u>ONTOZRY 150mg, comprimé pelliculé</u> B/14 (CIP : 34009 302 300 9 1) <u>ONTOZRY 150mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 302 301 0 7) <u>ONTOZRY 200mg, comprimé pelliculé</u> B/14 (CIP : 34009 302 301 2 1) <u>ONTOZRY 200mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 302 301 4 5)
Demandeur	Arvelle Therapeutics Netherlands BV
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/03/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N03AX25

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