

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 avril 2019
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019.****vigabatrine*****KIGABEQ 100 mg, comprimé soluble**

B/1, flacon de 100 comprimés (CIP : 34009 301 576 0 2)

KIGABEQ 500 mg, comprimé soluble

B/1, flacon de 50 comprimés (CIP : 34009 301 576 2 6)

Laboratoire ORPHELIA PHARMA

Code ATC	N03AG04 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Kigabeq est indiqué chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans : <ul style="list-style-type: none">- le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West),- le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Important</u> dans les indications de l'AMM
ASMR	<p>Compte-tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la bioéquivalence de KIGABEQ par rapport à la spécialité de référence SABRIL granulés pour solution buvable au cours d'une étude réalisée uniquement chez l'adulte, - l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus un comparateur cliniquement pertinent, <p>la Commission considère que KIGABEQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SABRIL dans les indications de l'AMM.</p>
ISP	KIGABEQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place dans la stratégie thérapeutique de KIGABEQ dans les spasmes infantiles</u> : KIGABEQ est un traitement de première intention dans les spasmes infantiles.</p> <p><u>Place dans la stratégie thérapeutique de KIGABEQ dans les épilepsies partielles résistantes</u> : KIGABEQ est un traitement de recours en dernière intention dans les épilepsies partielles résistantes, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.</p> <p>La Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans ces 2 indications, d'une nouvelle forme pharmaceutique (comprimé sécables solubles) et d'un nouveau dosage (100 mg) permettant l'adaptation des doses en pédiatrie.</p> <p>Par ailleurs, la Commission rappelle qu'au regard de la tolérance oculaire de la vigabatrine, caractérisée par des anomalies du champ visuel irréversibles, et conformément au RCP, les patients doivent se soumettre à un examen de dépistage systématique dès le début du traitement par KIGABEQ, puis à intervalles réguliers afin de déceler d'éventuelles anomalies du champ visuel. Des examens du champ visuel doivent être réalisés tous les six mois pendant toute la durée du traitement avec un suivi maintenu au cours des 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement (cf. rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP).</p>
Recommandations	<p>► <u>Autres demandes</u></p> <p>La Commission rappelle que la tolérance oculaire de la vigabatrine nécessite la réalisation d'examen de dépistage systématique dès le début du traitement par KIGABEQ puis à intervalles réguliers (cf paragraphe 09).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 septembre 2018 Médicament hybride de SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet dose ¹ AMM à usage pédiatrique (PUMA) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2019 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AG Dérivés d'acides gras N03AG04 Vigabatrine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités KIGABEQ 100 et 500 mg, comprimés solubles à base de vigabatrine sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications suivantes : « chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans :

- le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West),
- le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. »

Les spécialités KIGABEQ sont un médicament hybride de SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet dose¹. KIGABEQ diffère de la spécialité de référence par :

- sa présentation sous forme de comprimés sécables solubles,
- ses deux dosages disponibles (100 et 500 mg),
- son indication restreinte à une tranche d'âge pédiatrique de 1 mois à 7 ans maximum, tandis que l'indication de SABRIL n'est restreinte à aucune tranche d'âge (nouveau-né, enfant et adolescent)
- une administration possible par voie gastrique en plus de l'administration par voie orale.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 5 octobre 2016, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose et comprimé pelliculé était important dans les indications de l'AMM².

¹ AMM octroyée en application de l'article 10(3) de la directive N°2001/83/EC.

² Avis de la Commission du 5 octobre 2016 Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15015_SABRIL_PIS_RI_Avis1_CT15015.pdf [accédé le 28/01/2019]

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Kigabeq est indiqué chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans :

- le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West),
- le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. »

04 POSOLOGIE

« Un traitement par la vigabatrine peut uniquement être instauré par un médecin spécialisé en épiléptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique. Le suivi doit être réalisé sous la surveillance d'un spécialiste en épiléptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique.

Posologie

Monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)

La dose initiale recommandée est de 50 mg/kg/jour. Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 25 mg/kg/jour tous les trois jours jusqu'à la dose maximale recommandée de 150 mg/kg/jour.

[...]

Épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales)

La dose initiale recommandée est de 40 mg/kg/jour.

Les doses d'entretien recommandées par rapport au poids corporel sont les suivantes :

Poids corporel:	10 à 15 kg:	0,5 à 1 g/jour
	15 à 30 kg:	1 à 1,5 g/jour

[...]

Kigabeq doit être administré par voie orale ou gastrique en deux prises par jour et peut être administré avant ou après les repas.

Il convient de ne pas dépasser la dose maximale recommandée.

Si, après un cycle de traitement adéquat, la vigabatrine ne procure pas une amélioration cliniquement significative des manifestations de l'épilepsie, le traitement doit être interrompu. La vigabatrine doit être progressivement diminuée sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

La vigabatrine étant éliminée par voie rénale, une attention particulière doit être apportée lors de l'administration de ce médicament aux patients dont la clairance de la créatine est inférieure à 60 ml/min. Un ajustement de dose doit être envisagé. Ces patients peuvent répondre à une dose d'entretien plus faible. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance particulière à la recherche d'éventuels effets indésirables à type de sédation ou de confusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Insuffisance hépatique

La vigabatrine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques, ce qui élimine la nécessité de tout ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration.

Population pédiatrique

Aucune utilisation pertinente du Kigabeq n'est reconnue chez les nouveau-nés (de moins de 27 jours) dans l'indication «spasmes infantiles», ni chez les enfants et adolescents de plus de 7 ans dans l'indication «épilepsie partielle résistante» (crises épileptiques focales).

Mode d'administration

Kigabeq doit être administré par voie orale ou gastrique et peut être pris avant ou après les repas. L'administration gastrique doit être réservée aux enfants qui ne peuvent pas avaler le traitement mais peuvent être nourris par voie entérale.

Le mode d'administration sera déterminé par un médecin spécialisé en épileptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique.

Pour les instructions concernant la dissolution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

05.1 Spasmes infantiles (syndrome de West)

Les spasmes infantiles (syndrome de West) sont une forme rare et sévère d'épilepsie apparaissant dans la première année de vie, le plus souvent entre 3 et 7 mois et systématiquement avant l'âge de 5 ans³. L'incidence est évaluée à 2,5 à 6/10 000 naissances vivantes⁴ avec une prédominance masculine.

L'étiologie de ce syndrome est variable avec 3 formes observées³ :

- la forme symptomatique (70 à 80 % des cas) avec une cause identifiée de type lésion cérébrale (manque d'oxygénation, infection,...) ou malformation associée ou non à une maladie (sclérose tubéreuse de Bourneville dans 25 % des cas, maladie métabolique de type mitochondriopathie, phénylcétonurie ou anomalies génétique de type trisomie 21, délétion 1p36, mutation du gène ARX ou STK9).
- la forme idiopathique (10 % des cas) avec un développement psychomoteur normal avant l'apparition des spasmes, des contractions et une hypersarythmie symétriques et pharmacosensibles
- la forme cryptogénique (10 à 20 % des cas) correspondant à des spasmes probablement liés à une anomalie qu'on ne peut mettre en évidence par les techniques médicales actuelles.

Le tableau clinique associe une triade symptomatique avec des spasmes musculaires axiaux en salves majoritairement en flexion, une hypersarythmie observée à l'électroencéphalogramme (EEG) et un arrêt du développement avec détérioration psychomotrice sévère chez le nourrisson.

Le pronostic est lié à l'étiologie et à la rapidité de mise en route du traitement des spasmes. Les formes symptomatiques sont associées à un pronostic plus sévère que les formes idiopathiques avec une régression psychomotrice plus importante et un risque plus fréquent de maladie épileptique par la suite. Après une première réponse au traitement, 30% des enfants rechutent dans les 6 mois. Les spasmes tendent à disparaître avant l'âge de 5 ans mais des rechutes sont possibles. La majorité des nourrissons (75%) présentent des séquelles motrices, sensorielles ou mentales à 5 ans et 50 à 60% une épilepsie pharmacorésistante⁵.

La prise en charge actuelle repose sur la mise en place rapide d'un traitement médicamenteux afin de réduire les spasmes et de limiter la dégradation cognitive liée à l'épilepsie.

La vigabatrine et les corticoïdes oraux (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) sont les traitements de première intention².

Les recommandations européennes⁶ et internationales^{7,8} positionnent l'hormonothérapie par adrénocorticotrophine (ACTH) comme traitement de 1^{ère} intention également. Toutefois, en France, l'ACTH (SYNACTHENE) a l'AMM uniquement en traitement de 2^{nde} intention en cas d'inefficacité du traitement par corticoïde par voie orale⁹. Les recommandations du NICE⁶ et les recommandations internationales^{7,8} citent la vigabatrine comme traitement à privilégier chez les

³ Orphanet : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894.pdf>

⁴ EPAR de KIGABEQ

⁵ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=3451 [accédé le 19 février 2019]

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

⁷ Go CY, Mackay MT, Weiss SK et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2012 ; 78 : 1974-80.

⁸ Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia. 2015 ; 56 : 1185-97.

⁹ Avis de la Commission du 17 octobre 2018 Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17213_SYNACTHENE_PIS_RI_AVIS1_CT17213.pdf [accédé le 28/01/2019]

enfants atteints de spasme dus à une sclérose tubéreuse, avec toutefois un faible niveau de preuve établi. En cas de pharmaco-résistance, d'autres antiépileptiques peuvent être utilisés en seconde intention. Le régime cétogène en traitement adjuvant et la chirurgie cérébrale (uniquement en cas de lésion cérébrale localisée) peuvent être envisagés chez certains patients en échec thérapeutique.

05.2 Epilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire)

L'épilepsie est un trouble neurologique complexe dont l'incidence en France est évaluée à 39/100 000 personnes¹⁰ et augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans. 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 du patient.

Les crises partielles sont localisées dans une seule région du cerveau, appelée origine focale, et n'en affectent 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.

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 sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique et si celui-ci ne peut 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 récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. En cas d'échec malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement⁶. Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 30 à 40 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes¹¹. C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmacorésistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmacorésistante constitue un sur-risque de décès.

05.3 Couverture du besoin médical dans ces deux indications

Concernant les spasmes infantiles (syndrome de West), au regard de la gravité de la maladie liée aux complications motrices et neurologiques, des taux de rechute observés et compte-tenu du faible nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux traitements. Le besoin médical est donc considéré comme partiellement couvert.

Concernant le traitement de l'épilepsie (crises partielles ou tonico-cloniques), le besoin médical consiste en la mise à disposition de nouveaux traitements en monothérapie et en adjuvant plus efficaces et mieux tolérés que ceux déjà disponibles afin de réduire le taux toujours élevé d'épilepsies pharmaco-résistantes. Le besoin médical est donc considéré comme partiellement couvert.

¹⁰ Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Octobre 2014.

¹¹ 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KIGABEQ sont les traitements indiqués chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans :

- en monothérapie dans le traitement des spasmes infantiles (syndrome de West)
- en association avec d'autres médicaments antiépileptiques dans le traitement des épilepsies partielles résistantes (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

Actuellement, seule la spécialité SABRIL à base de vigabatrine dispose d'une AMM superposable à celle de KIGABEQ mais dans une population plus large incluant également les nouveau-nés, les enfants de plus de 7 ans et les adolescents.

6.1.1 En monothérapie dans les spasmes infantiles (syndrome de West)

Dans l'indication du traitement des spasmes infantiles, la vigabatrine et les corticoïdes oraux (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) sont les traitements de première intention². Les recommandations européennes⁶ et internationales les plus récentes^{7,8} positionnent également l'hormonothérapie par adrénocorticotrophine (ACTH) comme traitement de 1^{ère} intention. Malgré son AMM en France en tant que traitement de 2^{nde} intention en cas d'inefficacité du traitement par corticoïde par voie orale, l'ACTH (SYNACTHENE) est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent au regard des dernières recommandations^{6,7,8}.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication et/ou tranche d'âge concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
SABRIL (vigabatrine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
CORTANCYL et ses génériques (prednisone) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Spasme infantile (syndrome de West)	21/11/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
SOLUPRED et ses génériques (prednisolone) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non		01/07/2015 (RI)			
MEDROL (méthylprednisolone) <i>Pfizer PFE France</i>	Non		05/10/2016 (RI)			

*classe pharmaco-thérapeutique,

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu, EI : extension d'indication, Ins. : Inscription, SMR : Service Médical Rendu, RI : renouvellement d'inscription

6.1.2 En association dans les épilepsies partielles résistantes (avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriés se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées

Dans l'indication du traitement des épilepsies partielles résistantes, 18 antiépileptiques sont indiqués en association (+/- monothérapie) chez l'enfant avec des tranches d'âges pédiatriques différentes selon les molécules.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication et/ou tranche d'âge concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
SABRIL (vigabatrine) Sanofi-Aventis	Oui	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
Antiépileptiques indiqués en association chez l'enfant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire						
LIKOZAM (clobazam) Advicenne	Non	[...] en association [...] chez les enfants de plus de 2 ans , lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire [...]	21/09/2016 (RI)	Important dans le traitement de l'épilepsie partielle [...] en association avec un autre traitement antiépileptique chez les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.	La commission de la Transparence reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins. Cependant, compte tenu de : - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, LIKOZAM, en association avec un autre antiépileptique n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle [...] chez les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-	Oui

					delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.	
LAMICTAL et ses génériques (lamotrigine) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Enfant ≥ 2 ans	02/10/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
URBANYL (clobazam) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Enfant ≥ 6 ans	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZONEGRAN et ses génériques (zonisamide) <i>Eisai SAS</i>	Non		19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
NEURONTIN et ses génériques (gabapentine) <i>Pfizer</i>	Non		18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
KEPPRA et ses génériques (lévétiracétam) <i>UCB Pharma</i>	Non	Enfant et nourrisson ≥ 1 mois	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LEVIDCEN Lévétiracétam <i>Advicenne</i>	Non		01/04/2015 (Ins.)	Important	Les spécialités LEVIDCEN, granulés enrobés n'apportent pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.	Oui
Antiépileptiques indiqués en association ou en monothérapie chez l'enfant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire						
DEPAKINE-MICROPAKINE LP et ses génériques (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Enfant (sans spécification de la tranche d'âge)	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Primius Lab Limited</i>	Non		04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
GARDENAL (phénobarbital)	Non		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

Sanofi-Aventis						
ALEPSAL (phénobarbital/ caféine anhydre) <i>Genevrier</i>	Non		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
KANEURON (phénobarbital) <i>Serb</i>	Non		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
RIVOTRIL (clonazépam) <i>Roche</i>	Non		05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TEGRETOL et ses génériques (carbamazépine) <i>Novartis Pharma</i>	Non		13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
MYSOLINE (primidone) <i>Serb</i>	Non		07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet	Oui
EPITOMAX et ses génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	<u>En monothérapie</u> : Enfant ≥ 6 ans <u>En association</u> : Enfant ≥ 2 ans	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TRILEPTAL et ses génériques (oxcarbazépine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Enfant ≥ 6 ans	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VIMPAT et ses génériques (lacosamide) <i>UCB Pharma</i>	Non	Enfant ≥ 4 ans	17/10/2018 (EI)	Important	Compte tenu de : - la démonstration de la supériorité du lacosamide, en association avec d'autres antiépileptiques, sur la variation de la fréquence des crises 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 de l'enfant, [...] VIMPAT n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) en monothérapie et en association dans le	Oui

					traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie.	
--	--	--	--	--	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu, EI : extension d'indication, Ins. : Inscription, SMR : Service Médical Rendu, RI : renouvellement d'inscription

A la date de cet avis, ZEBINIX (eslicarbazépine) a une AMM en association dans le traitement des patients adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 6 ans atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. Le laboratoire exploitant n'a, à ce jour, pas déposé de demande d'inscription dans cette extension d'indication. Ainsi, ZEBINIX est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent, dans l'attente de l'évaluation par la Commission.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

En cas d'épilepsie partielle pharmaco-résistante, la chirurgie peut être envisagée chez certains patients présentant un foyer épileptogène localisé. La stimulation du nerf-vague constitue une alternative chez les patients non éligibles à la chirurgie. Enfin, le régime cétogène est également un traitement adjuvant pouvant être utilisé dans les épilepsies résistantes chez l'enfant.

► Conclusion

Dans l'indication du traitement des spasmes infantiles, la vigabatrine (SABRIL), les corticoïdes oraux (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) et l'ACTH (SYNACTHENE) sont des comparateurs cliniquement pertinents.

Dans l'indication du traitement des épilepsies partielles résistantes, les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités KIGABEQ ont obtenu une AMM européenne dans l'indication évaluée ainsi que dans les trois pays suivants : Islande, Norvège et Lichtenstein.

A la date de cet avis, les spécialités KIGABEQ ne sont prises en charge dans aucun pays.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni deux études cliniques réalisées avec la spécialité KIGABEQ :

- une étude de bioéquivalence (non publiée) versus SABRIL 500mg, granulés pour suspension buvable en sachet dose chez des adultes volontaires sains,
- une étude française d'acceptabilité SOLUWEST (non publiée) chez des nourrissons et enfants atteints de spasmes infantiles ou d'épilepsie partielle pharmaco-résistante.

Le laboratoire a également fourni des données d'efficacité de la vigabatrine en sachet et comprimé pelliculé (correspondant à la spécialité SABRIL) issues de la littérature dans les deux indications concernées.

Concernant l'indication dans les spasmes infantiles, 13 études^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24} ont été fournies et ne seront pas retenues compte-tenu des limites suivantes :

- 2 études^{12,13} comparatives réalisées avec la spécialité de référence SABRIL, granulés pour suspension buvable en sachet dose,
- 4 études anciennes^{14,17,18,19} et 1 analyse post-hoc²⁰ de l'une de ces études ayant déjà été évaluées par la Commission dans ses précédents avis de renouvellement d'inscription de SABRIL (avis du 8 avril 1998 et du 4 octobre 2006),
- 1 étude observationnelle non comparative²²,
- 2 études observationnelles monocentriques^{23,24},

¹² Chiron C, Dumas C, Jambaqué I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* 1997 ; 26 : 389-95.

¹³ Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia.* 1997 ; 38 : 1270-4

¹⁴ Appleton RE, Peters AC, Mumford JP et al. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia.* 1999 ; 40 : 1627-33

¹⁵ Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology.* 2001 ; 57 : 1416-21.

¹⁶ Elterman RD, Shields WD, Bittman RM et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol.* 2010 ; 25 : 1340-7

¹⁷ Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 ; 364 : 1773-8

¹⁸ Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005 ; 4 : 712-7

¹⁹ Darke K, Edwards SW, Hancock E et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child.* 2010 ; 95 : 382-6.

²⁰ O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia.* 2011 ; 52 : 1359-64.

²¹ Knupp KG, Coryell J, Nickels KC et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol.* 2016 ; 79 : 475-84.

²² Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P et al. [Treatment of infantile spasms with vigabatrin as first-line therapy and in monotherapy: apropos of 70 infants]. *Arch Pediatr.* 1998 ; 5 : 731-8.

²³ Ibrahim S, Gulab S, Ishaque S et al. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH--a developing country perspective. *BMC Pediatr.* 2010 ; 10:1.

²⁴ Djuric M, Kravljanc R, Tadic B et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. *Epilepsia.* 2014 ; 55 : 1918-25.

- 1 étude en simple-aveugle^{15,16},
- 1 étude de cohorte prospective multicentrique sur les prescriptions réalisées aux Etats-Unis²¹

Concernant l'indication dans l'épilepsie partielle résistante, 13 études^{25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37} ont été fournies et ne seront pas retenues compte-tenu des limites suivantes :

- 4 études non comparatives^{25,26,31,32},
- 2 études ayant inclus un faible nombre de patients (< 30)^{28,29},
- 1 étude en simple-aveugle versus placebo au cours de laquelle aucun critère de jugement principal n'a été défini et sans calcul du nombre de sujets nécessaires³⁰,
- 1 étude en simple-aveugle versus placebo sans calcul du nombre de sujets nécessaires³⁷,
- 1 étude prospective monocentrique²⁷,
- 3 études rétrospectives monocentriques^{33,34,35},
- 1 méta-analyse de la Cochrane³⁶ ayant déjà été analysée par la Commission lors de l'évaluation du renouvellement d'inscription de la spécialité SABRIL en 2011 (avis du 21 septembre 2011).

Au total, les données retenues permettant d'évaluer l'efficacité de KIGABEQ reposent sur les deux études cliniques de bioéquivalence et d'acceptabilité réalisées avec cette spécialité.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de bioéquivalence versus SABRIL 500 mg chez l'adulte

Une étude de phase I randomisée en ouvert, en cross-over a évalué la bioéquivalence entre une nouvelle formulation de vigabatrine en comprimé soluble (KIGABEQ) et des granulés de vigabatrine pour suspension buvable (SABRIL) après administration orale chez des adultes sains. L'étude a été réalisée du 4 avril 2017 au 8 août 2017 dans un centre français et a inclus des sujets sains âgés de 18 à 50 ans.

Les sujets ont reçu un traitement par KIGABEQ 500 mg ou SABRIL 500 mg en une prise unique par voie orale au cours de deux périodes de l'étude selon la randomisation avec une période de cross-over sans traitement (« wash-out ») de 7 jours entre les deux périodes. Le suivi a été de 36 heures après chaque administration.

Au total, 20 sujets ont été inclus parmi lesquels 11 femmes et 9 hommes qui ont tous complété l'étude. L'âge moyen était de 35 ± 11 ans et l'IMC moyen de 22 ± 2 kg/m².

²⁵ Livingston JH, Beaumont D, Arzimanoglou A et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. Br J Clin Pharmacol. 1989 ; 27 Suppl 1:109S-112S

²⁶ Remy C, Beaumont D. Efficacy and safety of vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. Br J Clin Pharmacol. 1989 ; 27 Suppl 1:125S-129S.

²⁷ Dulac O, Chiron C, Luna D et al. Vigabatrin in childhood epilepsy. J Child Neurol. 1991;Suppl 2:S30-7.

²⁸ Herranz JL, Arteaga R, Farr IN et al. Dose-response study of vigabatrin in children with refractory epilepsy. J Child Neurol. 1991;Suppl 2:S45-51

²⁹ Uldall P, Alving J, Gram L et al. Vigabatrin in pediatric epilepsy--an open study. J Child Neurol. 1991;Suppl 2:S38-44

³⁰ Dalla Bernardina B, Fontana E, Vigeveno F et al. Efficacy and tolerability of vigabatrin in children with refractory partial seizures: a single-blind dose-increasing study. Epilepsia. 1995 ; 36 : 687-91.

³¹ Gherpelli JL, Guerreiro MM, da Costa JC et al. Vigabatrin in refractory childhood epilepsy. The Brazilian Multicenter Study. Epilepsy Res. 1997 ; 29 : 1-6.

³² Taghdiri MM, Ashrafi MR, Bakhshandeh-Bali MK et al. Clinical trial of vigabatrin as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. Iran J Pediatr. 2013 ; 23 : 653-8

³³ Nabbout RC, Chiron C, Mumford J et al. Vigabatrin in partial seizures in children. J Child Neurol. 1997 ; 12 : 172-7.

³⁴ Dimova PS, Korinthenberg R. Efficacy of lamotrigine and vigabatrin in drug-resistant epilepsies of childhood. Pediatr Neurol. 1999 ; 21 : 802-7.

³⁵ Turanlı G, Celebi A, Yalnizoğlu D et al. Vigabatrin in pediatric patients with refractory epilepsy. Turk J Pediatr. 2006 ; 48 : 25-30

³⁶ Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL et al. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; (1):CD007302

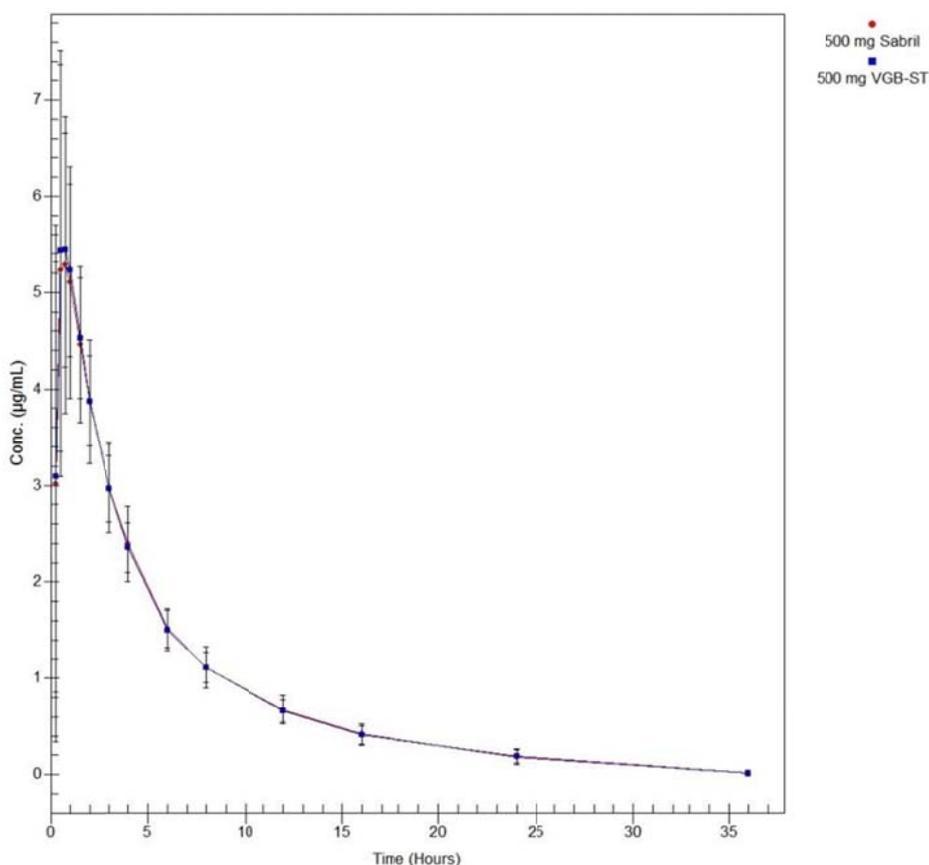
³⁷ Luna D, Dulac O, Pajot N et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo-controlled study. Epilepsia. 1989 ; 30 : 430-7

La bioéquivalence a été démontrée entre la nouvelle formulation de vigabatrine en comprimé soluble (KIGABEQ) et les granulés de vigabatrine (SABRIL) à l'issue d'un suivi de 36 heures après administration avec des intervalles de confiance à 90 % des ratios compris entre 80 et 125 % (cf. tableau 1).

Tableau 1. Résultats sur les paramètres pharmacocinétiques

Paramètres pharmacocinétiques	Ratio des moyennes géométriques Produit testé/produit de comparaison	IC _{90%}	CV%
AUC _{inf}	99,99	97,27 – 102,79	5
AUC _t	100,14	96,95 – 103,43	6
C _{max}	103,06	96,96 – 109,54	11

Figure 1. Concentration plasmatique moyenne après administration unique de KIGABEQ 500 mg et de SABRIL 500 mg



8.1.2 Etude d'acceptabilité chez les nourrissons et enfants atteints de spasmes infantiles ou de crises d'épilepsie partielles pharmacorésistantes

Tableau 2. Méthodologie de l'étude SOLUWEST

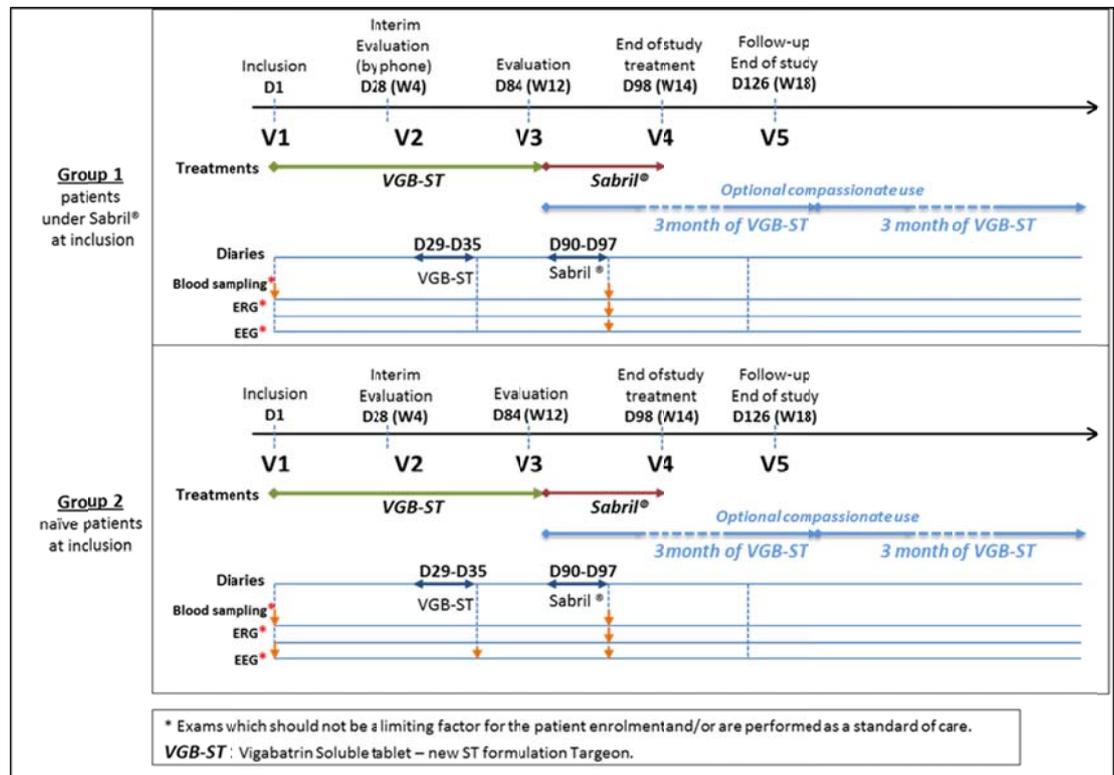
Référence	Etude SOLUWEST (non publiée)
Type d'étude	Etude observationnelle, descriptive, en ouvert, multicentrique, non-randomisée.
Objectif de l'étude	Evaluer l'acceptabilité de la nouvelle formulation à base de vigabatrine en comprimé soluble (KIGABEQ).
Dates et lieux	Du 30 juin 2014 au 16 juin 2016. 12 centres français
Principaux	- nourrissons et enfants de 1 mois à 6 ans

critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - diagnostic de spasmes infantiles ou de crises d'épilepsie partielles pharmacorésistantes - patients stabilisés³⁸ sous SABRIL depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion - patients avec une posologie de SABRIL en 2 prises quotidiennes
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients avec changement de dose d'antiépileptique et/ou SABRIL dans les 7 jours avant l'inclusion - administration de plus de 2 autres antiépileptiques concomitants (incluant les stéroïdes)³⁹ - patients recevant la vigabatrine par sonde gastrique - poids < 4 kilos - chirurgie majeure programmée au cours de l'étude
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>L'étude a comporté trois phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de pré-inclusion (J1 à J14) où le patient stabilisé initialement sous SABRIL continuait le traitement par SABRIL. - une seconde phase de traitement (J15 à J98) où le patient changeait de traitement pour recevoir KIGABEQ à la même dose et même protocole de traitement que SABRIL. A J99, le patient revenait au traitement par SABRIL (ou autre antiépileptique) selon le choix de l'investigateur. Pendant la phase de traitement, le traitement concomitant antiépileptique pouvait être changé (dose, type) si nécessaire, selon le choix clinique, mais aucun changement de dose de KIGABEQ n'était autorisé. - une phase de suivi (J99 à J126). <p>La durée initiale attendue de l'étude était de 48 semaines (30 semaines de période de recrutement et 18 semaines de participation par patient à l'étude). La dose administrée de SABRIL et KIGABEQ était de 50 à 100 mg/kg/j en 1 à 2 prises par jour.</p> <p><u>Traitements concomitants autorisés</u> : les patients pouvaient recevoir au maximum 2 autres antiépileptiques (incluant les stéroïdes). Le régime cétoène pouvait être introduit en plus de ces 2 antiépileptiques.</p>
Critère de jugement principal	Acceptabilité de KIGABEQ évaluée par l'historique de prises des doses du patient à l'aide d'un système électronique Medication Event Monitoring System, pilulier muni d'un bouchon électronique capable d'enregistrer les jours et heures d'ouverture et de fermeture du pilulier.
Critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Acceptabilité évaluée par le décompte du nombre de comprimés (KIGABEQ) ou de sachets (SABRIL) restants • Palatabilité évaluée à l'aide une échelle visuelle hédonique de 2 points remplie par les parents et/ou l'enfant sur une période de 7 jours consécutifs (J8 à J14 pour SABRIL et J22 à J28 pour KIGABEQ) (cf. annexe) • Temps nécessaire à la préparation des solutions avant administration • Satisfaction globale évaluée par les parents • Concentration plasmatique en taurine et relation entre l'exposition à la vigabatrine et la concentration plasmatique en taurine • Tolérance : électrorétinogramme (si disponible), examen clinique, examens de laboratoire, événements indésirables • PK/PD
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été estimé à partir de la littérature. Au total, 50 patients devaient être inclus pour disposer d'une population évaluable de 40 patients à la visite de fin de traitement (J98).
Analyse statistique	<p>Analyse descriptive avec présentation des moyennes et intervalles de confiance à 95%.</p> <p><u>Amendements au protocole</u> :</p> <p>Compte-tenu des difficultés de recrutement, le protocole de l'étude a été amendé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extension du nombre de centres de 12 à 24 - Extension de la période de recrutement (102 semaines au lieu des 30 semaines prévues) conduisant à une durée finale de l'étude de 140 semaines (32 mois) - Modification des critères d'inclusion

³⁸ Les patients stabilisés sous SABRIL depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion correspondaient soit aux patients n'ayant pas présenté de spasmes/crises d'épilepsie, soit aux patients ayant une fréquence stable de spasmes/crises d'épilepsie (i.e. avec moins de 50 % de variation de nombre de spasmes/crises) dans les 2 semaines avant l'inclusion

³⁹ Le régime cétoène pouvait être introduit en plus de ces 2 antiépileptiques

- Possibilité désormais d'inclure des patients traités par SABRIL (peu importe leur statut de stabilité) ou des patients naïfs de traitement
 - Possibilité de changement de l'antiépileptique dans les 7 jours avant l'inclusion
 - Schéma de l'étude modifié pour débiter le traitement par KIGABEQ pendant 3 mois suivi par 15 jours sous SABRIL et une période de suivi de 4 semaines. A la fin de la période de 3 mois de traitement sous KIGABEQ, l'usage compassionnel de KIGABEQ à nouveau pendant 3 mois était proposé. En cas d'acceptation, les patients ne prenaient pas de SABRIL même pendant la période de suivi.
- Le schéma de l'étude après amendement est représenté ci-dessous.



Résultats

► Caractéristiques des patients

Un total de 38 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 36 ont été évalués correspondant à la population ITT (deux patients non pas été évalués : l'un en raison d'un retrait de l'étude et un autre en raison d'un retrait de consentement).

Parmi les 36 patients de la population ITT, 29 étaient sous SABRIL à l'inclusion tandis que 7 étaient naïfs de traitement par vigabatrine.

Parmi les 36 patients inclus, 8 (22 %) avaient entre 1 et 6 mois, 18 (50 %) entre 6 mois et 2 ans et 10 (28 %) entre 2 et 6 ans. L'âge moyen était de 1,5 ans (min : 2,5 ; max : 5,5 ans) et la moitié des patients étaient de sexe masculin (n=18, 50 %). La majorité des patients étaient atteints de spasmes infantiles (72 %, n=26), 22 % (n=2) d'épilepsie partielle pharmacorésistante et 6 % (n=2) avaient les 2 maladies.

Les types de crises étaient : des spasmes épileptiques (75%, n=27), des crises focales (47 %, n=17) ou autres (6%, n=2).

L'étiologie des crises était cryptogénique pour la moitié des patients (50%), symptomatique due à une sclérose tubéreuse (19%, n=7) et symptomatique due à une autre cause (31%, n= 11).

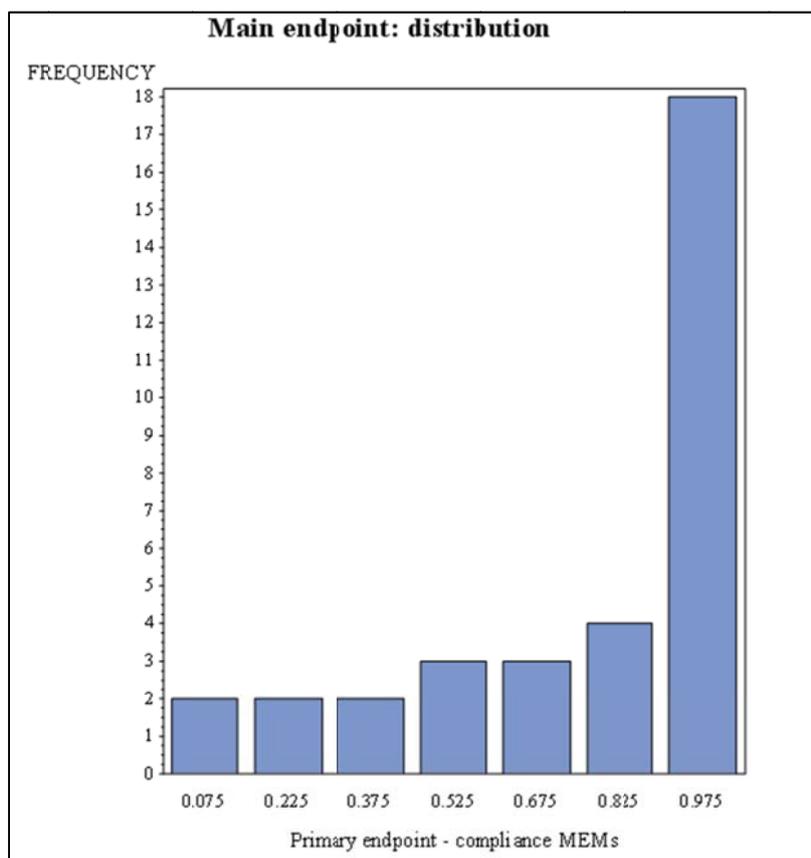
La moitié des patients n'avait pas eu de crise dans les 2 semaines précédant l'étude (50%, n=17), un quart des patients (27%, n=9) avaient plus d'un jour de crise et un quart des patients (23 %, n=8) avaient moins d'un jour de crise (pour 2 patients, les données étaient manquantes).

Les doses moyennes de vigabatrine reçues ont été 84 mg/kg/j (min : 50 ; max : 107), 99 mg/kg/j (min : 44 ; max : 164) et 59 mg/kg/j (min : 33 ; max : 91) respectivement chez les patients de 1 à 6 mois, 6 mois à 2 ans et 2 à 6 ans.

► Critère de jugement principal

La distribution de l'acceptabilité au traitement n'a pas été normale dans cette étude avec de très faibles scores rapportés pour certains patients (cf. figure 2). L'acceptabilité moyenne sous KIGABEQ évaluée à l'aide du système électronique Medication Event Monitoring System dans la population ITT a été de 61 % (min- max : 47 % -79 %) et l'acceptabilité médiane de 93 % (Q1-Q3 : 59 %-100%).

Figure 2 : Distribution de l'acceptabilité sous KIGABEQ mesurée à l'aide du système électronique Medication Event Monitoring System (population ITT)



L'axe vertical représente la fréquence des patients et l'axe horizontal représente les classes d'acceptabilité individuelles avec la valeur centrale de chaque classe.

► Principaux critères de jugement secondaires

- **Acceptabilité évaluée par le décompte du nombre de comprimés (KIGABEQ) et de sachets (SABRIL) restants dans la population ITT :** l'acceptabilité médiane a été respectivement de 99 % (Q1-Q3 : 95 %-112 %) et de 93 % (Q1-Q3 : 47 % - 117 %).
- **Palatabilité évaluée à l'aide une échelle visuelle hédonique à 2 points (cf. annexe) :** les scores de palatabilité ont été disponibles pour 31 patients sous KIGABEQ et 19 patients sous SABRIL. Le score moyen de palatabilité a été respectivement de 1,74 +/- 0,38 sous KIGABEQ et de 1,83 +/- 0,33 sous SABRIL
- **Délai médian nécessaire à la préparation des solutions avant administration :** les délais médians de préparations ont été disponibles pour 23 patients sous KIGABEQ et 18 patients sous SABRIL. Le délai médian de préparation a été respectivement de 4,5 minutes (Q1-Q3 : 2 – 10 minutes) pour KIGABEQ et 3,25 minutes (Q1-Q3 : 1,5 - 5 minutes) pour SABRIL
- **Satisfaction globale :** la satisfaction globale a été évaluée par les parents chez 23 patients sous KIGABEQ et 19 patients sous SABRIL. Le pourcentage de patients satisfaits a été respectivement de 83 % et 79 %.

A noter que suite à l'amendement modifiant le schéma de l'étude et permettant un usage compassionnel de KIGABEQ (cf. tableau 2, rubrique « Analyse statistique »), 11 des 15 patients traités par KIGABEQ à la période initiale de 3 mois de traitement sont restés sous KIGABEQ dans le cadre d'un usage compassionnel.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue au cours des études cliniques de bioéquivalence et d'acceptabilité réalisées avec KIGABEQ décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude de bioéquivalence versus SABRIL

Au total, 7 sur 20 patients (35 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI, n=10) : 5 EI ont été rapportés après instauration du traitement sous KIGABEQ (4 épisodes de céphalées et 1 épisode de nausées) et 5 sous SABRIL (3 épisodes de céphalées, 1 épisode de nausée et 1 douleur lombaire).

Cinq EI ont été considérés comme possiblement liés au traitement : 3 épisodes de céphalées (2 sous SABRIL et 1 sous KIGABEQ) et 2 épisodes de nausées (1 respectivement sous SABRIL et KIGABEQ).

Aucun EI grave n'a été rapporté au cours de cette étude.

8.3.1.2 Etude d'acceptabilité SOLUWEST

Les durées moyennes d'exposition à KIGABEQ et SABRIL ont été respectivement de 79,5 et 17 jours.

Au total, 65 événements indésirables (EI) ont été rapportés. Deux EI ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur : un cas d'impetigo rapporté durant les périodes de traitement par KIGABEQ et par SABRIL et n'ayant nécessité aucune action et un cas de toxicité rétinienne identifié lors de l'électrorétinogramme après 3 mois de traitement sous KIGABEQ. Ce dernier événement a conduit à l'arrêt du traitement sous KIGABEQ et à la mise en place progressive d'un traitement par valproate de sodium.

Parmi les 25 EI graves rapportés, un décès par pneumonie chez une patiente de 1 an et 4 mois a été rapporté et considéré comme lié aux conditions cliniques de la patiente et non au traitement (le traitement en cours était KIGABEQ). Un EI grave a été considéré comme possiblement lié au traitement par l'investigateur et le sponsor : une patiente de 1 an avec sclérose tubéreuse de Bourneville sous KIGABEQ pour crises complexes partielles (400 mg/jour) a présenté une résurgence de ces crises après 7 mois sous KIGABEQ (usage compassionnel selon l'amendement au protocole). La patiente a été mise sous SABRIL.

Dix-neuf autres EI graves ont été considérés comme possiblement liés au traitement :

- des infections intercurrentes incluant mastoïdites (1 cas), bronchiolites (3 cas), gastroentérites (3 cas), pneumopathies (2 cas), neutropénie fébrile due à une infection virale (1 cas),
- résurgence des spasmes ou faible contrôle des spasmes nécessitant un ajustement de traitement (8 cas),
- constipation (2 cas).

8.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables rapportés dans le RCP de KIGABEQ sont des effets indésirables de la vigabatrine déjà connus et répertoriés dans le RCP de SABRIL.

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en lien avec la vigabatrine sont des anomalies du champ visuel (d'intensité légère à sévère, et survenant généralement après des mois, voire des années, de traitement par la vigabatrine), des troubles psychiatriques tels qu'une agitation, une excitation, une agressivité, une nervosité, une dépression, une réaction paranoïde ou encore des troubles du système nerveux (sédation prononcée, stupeur et confusion). Parmi les

événements les plus rarement observés figurent des tentatives de suicide, une encéphalopathie et des anomalies rétinienne.

Certains patients traités par la vigabatrine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises, voire un état de mal épileptique. Les patients qui présentent des convulsions myocloniques sont particulièrement susceptibles de présenter cet effet. L'apparition de novo d'une myoclonie ou l'aggravation d'une myoclonie préexistante a été observée dans de rares cas.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés lors de l'utilisation pré-autorisation ou post-autorisation de la vigabatrine dans le monde. Ils ne sont pas spécifiques à la population pédiatrique.

Les effets indésirables ont été classés ci-dessous en fonction de leur fréquence selon la convention ci-après : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		anémie				
<i>Troubles psychiatriques</i>		agitation, agression, nervosité, dépression, réaction paranoïde	hypomanie, manie, troubles psychotiques	tentative de suicide	hallucinations	
<i>Affections du système nerveux</i>	somnolence	troubles du langage, maux de tête, vertiges, paresthésies, troubles de l'attention et de la mémoire, déficience mentale (troubles de l'idéation), tremblements	anomalies de la coordination (ataxie)	encéphalopathie	névrite optique	anomalies à l'IRM cérébrale, troubles des mouvements, notamment dystonie, dyskinésie et hypertonie, seuls ou en association avec des anomalies à l'IRM
<i>Affections oculaires</i>	anomalie du champ visuel	vision floue, diplopie, nystagmus		anomalies rétiniennes (telles qu'une atrophie rétinienne périphérique)	atrophie optique	
<i>Affections gastrointestinales</i>		nausées, vomissements, douleurs abdominales				
<i>Affections hépatobiliaires</i>					hépatite	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			éruption cutanée	angioedème, urticaire		

<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	arthralgie					
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	fatigue	œdème, irritabilité				
<i>Investigations</i>		prise de poids				

Anomalies du champ visuel

L'épidémiologie des anomalies du champ visuel (ACV) chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire a été étudiée lors d'une étude observationnelle, en ouvert, multicentrique, comparative, en groupes parallèles, de phase IV, portant sur 734 patients à partir de 8 ans souffrant d'une épilepsie partielle réfractaire depuis au moins un an.

Les patients ont été répartis en trois groupes de traitement: patients en cours de traitement par la vigabatrine (groupe I), patients précédemment exposés à la vigabatrine (groupe II) et patients n'ayant jamais été exposés à la vigabatrine (groupe III).

Le tableau suivant présente les principaux résultats à l'inclusion et lors de la première et de la dernière évaluation sur la population de patients évaluables (n=524) :

	Enfants (de 8 à 12 ans)			Adolescents et adultes (>12 ans)		
	Groupe I ⁴⁰	Groupe II ⁴¹	Groupe III	Groupe I ⁴²	Groupe II ⁴³	Groupe III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
Anomalie du champ visuel d'étiologie non identifiée :						
- Observés à l'inclusion	1 (4,4 %)	3 (8,8 %)	2 (7,1 %)	31 (34,1 %)	20 (19,2 %)	1 (1,4 %)
- Observés lors de la première évaluation concluante	4 (10,5 %)	6 (12,8 %)	2 (4,9 %)	59 (39,3 %)	39 (25,8 %)	4 (4,1 %)
- Observés lors de la dernière évaluation concluante	10 (26,3 %)	7 (14,9 %)	3 (7,3 %)	70 (46,7 %)	47 (31,1 %)	5 (5,2 %)

Description de certains effets indésirables

Des réactions psychiatriques ont été signalées lors du traitement par la vigabatrine. Ces réactions ont été observées chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques et ont généralement été réversibles en cas de réduction de la posologie ou d'arrêt progressif du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). La dépression est une réaction psychiatrique qui a été fréquemment observée au cours des essais cliniques, mais elle n'a que rarement nécessité l'arrêt du traitement par vigabatrine.

De rares cas de symptômes d'encéphalopathie, tels qu'une sédation prononcée, une stupeur ou une confusion, associés à la présence non spécifique d'ondes lentes à l'électroencéphalogramme, ont été décrits peu de temps après le début du traitement par la vigabatrine. Ces événements se sont révélés entièrement réversibles après une réduction de la posologie ou l'arrêt de la vigabatrine (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les résultats de laboratoire montrent que le traitement par la vigabatrine n'entraîne pas de toxicité rénale. Des diminutions des ALT et AST, considérées comme résultant de l'inhibition de ces aminotransférases par la vigabatrine, ont été observées. Un traitement chronique à base de vigabatrine peut être associé à une légère diminution du taux d'hémoglobine qui est rarement significative.

Des anomalies asymptomatiques et transitoires lors de l'imagerie par résonance magnétique du cerveau ont été observées chez certains nourrissons traités par la vigabatrine pour des spasmes

⁴⁰ Durée médiane du traitement: 44,4 mois, dose quotidienne moyenne de 1,48 g

⁴¹ Durée médiane du traitement: 20,6 mois, dose quotidienne moyenne de 1,39 g

⁴² Durée médiane du traitement: 48,8 mois, dose quotidienne moyenne de 2,10 g

⁴³ Durée médiane du traitement: 23,0 mois, dose quotidienne moyenne de 2,18 g

infantiles. L'importance clinique de ces anomalies à l'IRM n'est pas établie. Une surveillance par IRM de routine étant déconseillée sur cette population pédiatrique, la fréquence des anomalies à l'IRM ne peut être estimée de manière fiable sur la base des données disponibles. Des troubles des mouvements, isolés ou combinés à des anomalies à l'IRM, ont été rapportés chez des patients traités par la vigabatrine pour des spasmes infantiles. Leur fréquence reste néanmoins inconnue.

Population pédiatrique

Troubles psychiatriques : Très fréquent: excitation, agitation »

8.3.3 Données issues du PGR

Les spécialités KIGABEQ font l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de la vigabatrine qui sont :

- Risques identifiés importants : anomalie du champ visuel et risque de suicide
- Risques potentiels importants : œdème cérébral cytotoxique/anomalies à l'IRM et interaction avec les phénytoïnes
- Information manquante : sans objet

Des mesures spécifiques d'information sur le risque d'erreur de médication lié à la prise potentielle de comprimés et demi-comprimés de concentrations différentes (100 mg et 500 mg) sont mentionnées dans le RCP et la notice de KIGABEQ :

- RCP : rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : « Risque d'erreur de médication : Dans la mesure où les deux concentrations du comprimé (100 mg et 500 mg) peuvent être utilisées de manière concomitante, une confusion éventuelle entre les comprimés et les demi-comprimés s'accompagnant d'un risque d'erreur de posologie est à envisager. Une attention toute particulière doit être accordée à la taille des comprimés pour pouvoir identifier leur concentration ».
- Notice : « Kigabeq est disponible sous la forme de comprimés de 100 mg ou de 500 mg, qui peuvent être administrés de manière concomitante de façon à obtenir la posologie appropriée pour votre enfant. Vérifiez toujours l'étiquette et la taille des comprimés pour vous assurer que vous administrez la bonne posologie ».

8.3.4 Données spécifiques concernant les anomalies du champ visuel

Le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une revue systématique de la littérature⁴⁴ ayant évalué le risque associé de la vigabatrine sur la diminution du champ visuel. Cette revue a inclus uniquement des études observationnelles. Au total, 32 études ont été incluses comportant 1678 patients exposés à la vigabatrine et 406 exposés à d'autres antiépileptiques (groupe contrôle). Sur les 1678 patients exposés, 738 (44 %) ont eu une diminution du champ visuel contre 30 (7 %) parmi le groupe contrôle. Le pourcentage estimé d'adultes avec une diminution du champ visuel était de 52 % (IC_{95%} [46 ; 59]) tandis que le pourcentage estimé d'enfants était de 34 % (IC_{95%} [25 ; 42]). Les résultats ont suggéré un risque relatif de diminution du champ visuel chez les patients exposés à la vigabatrine de 4,0 (IC_{95%} : [2,9 ; 5,5]) et un pourcentage plus important de patients atteints associé à une dose moyenne cumulée plus importante et à un âge élevé.
- une étude observationnelle multicentrique⁴⁵ ayant évalué l'effet de la vigabatrine sur la survenue d'anomalies du champ visuel chez 35 enfants âgés de 9 ans ou plus et traités par vigabatrine pour des spasmes infantiles durant leur deux premières années de vie. Aucune analyse statistique n'a été prévue dans cette étude. Au total, 34 % (n=11/32) des patients ont présenté un rétrécissement du champ visuel périphérique parmi lesquels : 1/11 (9%) des

⁴⁴ Maguire MJ, Hemming K, Wild JM et al. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 2423-31.

⁴⁵ Riikonen R, Renner-Primec Z, Carmant L et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 ; 57 : 60-7.

patients ayant reçu de la vigabatrine avant 1 an (dose cumulée de 140,5 g), 3/10 (30 %) des patients ayant reçu de la vigabatrine entre 1 et 2 ans (dose cumulée de 758,8 g) et 7/11 (63 %) des patients ayant reçu de la vigabatrine après 2 ans (dose cumulée de 2 712 g). Les auteurs ont suggéré une augmentation de l'atteinte du champ visuel avec la durée de traitement.

- une étude de cohorte observationnelle⁴⁶ réalisée chez 146 enfants atteints de spasmes infantiles et traités par vigabatrine pendant une durée médiane de 16 mois (min – max : 4,6 – 78,5 mois) a identifié la présence d'une atteinte rétinienne liée à la vigabatrine chez 21 % des patients. Le pourcentage d'atteinte rétinienne était de 5,3 % à 6 mois et 13,3 % à 12 mois de traitement.
- un modèle mathématique dont les deux objectifs principaux ont été les suivants :
 - o simuler la différence de dose de vigabatrine administrée entre KIGABEQ et SABRIL en prenant en compte les présentations respectives de chaque médicament et leurs posologies respectives selon l'âge. Ce modèle a conclu à une dose moyenne reçue chez les nourrissons âgés de 1 mois à moins de 2 ans traités par SABRIL de 11,5 % supérieure à celle reçue chez cette même population traitée par KIGABEQ ;
 - o estimer le risque de développer une atteinte visuelle sous vigabatrine à long terme en utilisant une étude de référence⁴⁷. Cette étude a été uniquement réalisée chez l'adulte (n= 147 patients). L'extrapolation de ce modèle à l'enfant a conclu à une augmentation du risque d'atteinte visuelle avec SABRIL de 18% par rapport à KIGABEQ.

Ces dernières données reposant uniquement sur des modèles mathématiques ne peuvent pas être prises en compte.

08.4 Données de prescription

Les données de prescriptions de la spécialité de référence SABRIL sont présentées à titre indicatif.

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité SABRIL 500 mg est estimé à 2 697 dont la majorité des prescriptions (95 %) sous la forme granulé pour solution buvable en sachet-dose. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08.5 Résumé & discussion

A l'appui de la demande d'inscription de KIGABEQ, médicament hybride de SABRIL 500 mg, granulé pour solution buvable en sachet dose, le laboratoire a fourni une étude de bioéquivalence (non publiée) versus SABRIL 500 mg chez des adultes volontaires sains et une étude d'acceptabilité SOLUWEST (non publiée) chez des nourrissons et enfants atteints de spasmes infantiles ou d'épilepsie partielle pharmaco-résistante.

Une étude de phase I randomisée en ouvert, en cross-over a évalué la bioéquivalence entre une nouvelle formulation de vigabatrine en comprimé soluble (KIGABEQ) et des granulé de vigabatrine pour suspension buvable (SABRIL) après administration orale chez 20 adultes volontaires sains.

Les sujets ont reçu un traitement par KIGABEQ 500 mg ou SABRIL 500 mg en une prise unique par voie orale au cours des deux périodes de l'étude selon la randomisation avec une période de cross-over sans traitement (« wash-out ») de 7 jours entre les deux périodes. La bioéquivalence a été démontrée entre la nouvelle formulation de vigabatrine en comprimé soluble (KIGABEQ) et les

⁴⁶ Westall CA, Wright T, Cortese F et al. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology*. 2014 ; 83 : 2262-8.

⁴⁷ Wild JM, Fone DL, Aljarudi S et al. Modelling the risk of visual field loss arising from long-term exposure to the antiepileptic drug vigabatrin: a cross-sectional approach. *CNS Drugs*. 2013 ; 27 : 841-9

granulés de vigabatrine (SABRIL) au terme d'un suivi de 36 heures après administration avec des intervalles de confiances à 90 % des ratios compris entre 80 et 125 % (AUCt = 100,14, IC_{90%} [96,95 ; 103,43] ; Cmax = 103,06, IC_{90%} [96,96 ; 109,54])

Une étude française observationnelle multicentrique (SOLUWEST) a évalué l'acceptabilité de la nouvelle formulation KIGABEQ chez des nourrissons et enfants atteints de spasmes infantiles ou d'épilepsie partielle pharmaco-résistante et prétraités par SABRIL. Les patients inclus étaient âgés de 1 mois à 6 ans avec un diagnostic de spasmes infantiles ou de crises d'épilepsie partielles pharmacorésistantes et stabilisés sous SABRIL depuis au moins 2 semaines.

Les patients initialement stabilisés sous SABRIL continuaient leur traitement par SABRIL pendant 14 jours puis à J15 le traitement était modifié par KIGABEQ à la même dose et selon le même protocole de traitement que SABRIL.

Des amendements au protocole en cours d'étude ont permis d'inclure des patients traités par SABRIL indépendamment de leur statut de stabilité ou naïfs de traitement et le schéma de l'étude a été modifié pour débiter le traitement par KIGABEQ pendant 3 mois suivi par 15 jours sous SABRIL et une période de suivi de 4 semaines.

Le critère de jugement principal a été l'acceptabilité de KIGABEQ évaluée par l'ouverture du pilulier via un système de mesure électronique (Medication Event Monitoring System).

Sur les 38 patients inclus, 36 patients ont été évalués correspondant à la population ITT. Deux patients non pas été évalués : l'un en raison d'un retrait de l'étude et l'autre en raison d'un retrait de consentement.

Parmi les 36 patients évalués, 8 (22 %) avaient entre 1 et 6 mois, 18 (50 %) entre 6 mois et 2 ans et 10 (28 %) entre 2 et 6 ans. L'âge moyen était de 1,5 ans (min : 2,5 ; max : 5,5 ans) et la moitié des patients étaient de sexe masculin (n=18, 50 %).

La majorité des patients était atteint de spasmes infantiles (72 %, n=26), 22 % (n=2) d'épilepsies partielles pharmacorésistantes et 6 % (n=2) présentaient les deux maladies. Les types de crises étaient : des spasmes épileptiques (75%, n=27), des crises focales (47 %, n=17) ou autres (6%, n=2). L'étiologie des crises était cryptogénique pour la moitié des patients (50%), symptomatique due à une sclérose tubéreuse (19%, n=7) et symptomatique due à une autre cause (31%, n= 11).

Les doses moyennes de vigabatrine reçues ont été 84 mg/kg/j (min : 50 ; max : 107), 99 mg/kg/j (min : 44 ; max : 164) et 59 mg/kg/j (min : 33 ; max : 91) respectivement chez les patients de 1 à 6 mois, 6 mois à 2 ans et 2 à 6 ans.

L'acceptabilité moyenne sous KIGABEQ évaluée à l'aide du système électronique Medication Event Monitoring System a été de 61 % (min- max : 47 % -79 %) et l'acceptabilité médiane de 93 % (Q1-Q3 : 59 %-100%).

Concernant les principaux critères de jugement secondaires :

- l'acceptabilité médiane évaluée par le décompte du nombre de comprimés (KIGABEQ) et de sachets (SABRIL) restants a été similaire : 99 % (Q1-Q3 : 95 %-112 %) et 93 % (Q1-Q3 : 47 % - 117 %) respectivement.
- les scores de palatabilité évalués à l'aide une échelle visuelle hédonique à 2 points ont été disponibles pour 31 patients sous KIGABEQ et 19 patients sous SABRIL et ont été similaires avec des scores moyens de 1,74 +/- 0,38 sous KIGABEQ et 1,83 +/- 0,33 sous SABRIL.
- la satisfaction globale a été évaluée par les parents chez 23 patients sous KIGABEQ et 19 patients sous SABRIL avec des pourcentages de patients satisfaits similaires (respectivement 83 % et 79 %).

A noter que suite à l'amendement modifiant le schéma de l'étude et permettant un usage compassionnel de KIGABEQ, 11 des 15 patients traités par KIGABEQ à la période initiale de 3 mois de traitement sont restés sous KIGABEQ dans le cadre d'un usage compassionnel.

En termes de tolérance, les effets indésirables observés dans les études étaient similaires à ceux déjà connus avec la vigabatrine. Pour rappel, les principaux effets indésirables mentionnés au RCP sont les anomalies du champ visuel (d'intensité légère à sévère, et survenant généralement après des mois, voire des années, de traitement par la vigabatrine). Les études observationnelles suggèrent notamment une augmentation des anomalies du champ visuel chez l'enfant (de 21 % à 34 % selon les études) associée à la durée de traitement et à l'augmentation de la dose cumulée en vigabatrine. Les autres EI rapportés le plus fréquemment sont des troubles psychiatriques tels qu'une agitation, une excitation, une agressivité, une nervosité, une dépression, une réaction

paranoïde ou encore des troubles du système nerveux (sédation prononcée, stupeur et confusion). Parmi les événements les plus rarement observés figurent des tentatives de suicide, une encéphalopathie et des anomalies rétinienne.

La Commission relève qu'il n'a pas été fourni de donnée clinique en rapport avec l'administration par voie gastrique.

Compte-tenu des données fournies issues d'une étude de bioéquivalence versus SABRIL et d'une étude d'acceptabilité réalisée sur un faible nombre de patients (n=38) ayant rapporté une acceptabilité similaire à celle sous SABRIL, il n'est pas attendu d'impact de KIGABEQ sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. En conséquence, KIGABEQ n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact de KIGABEQ sur l'organisation des soins.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Spasmes infantiles (syndrome de West)

La prise en charge initiale des spasmes infantiles repose sur l'instauration rapide d'un traitement médicamenteux afin de diminuer les spasmes et de limiter la dégradation cognitive liée à l'épilepsie. Les traitements de première intention sont la vigabatrine et les corticoïdes oraux (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone)^{48,49}. Les recommandations européennes⁵⁰ et internationales^{51,52} positionnent l'hormonothérapie par adrénocorticotrophine (ACTH) comme traitement de 1^{ère} intention également. Toutefois, en France, l'ACTH (SYNACTHENE) a l'AMM uniquement en traitement de 2^{nde} intention en cas d'inefficacité du traitement par corticoïde par voie orale⁵³. Les recommandations du NICE⁵⁰ et les recommandations internationales^{51,52} citent la vigabatrine comme traitement à privilégier chez les enfants atteints de spasme dus à une sclérose tubéreuse avec toutefois un faible niveau de preuve établi. En cas de pharmaco-résistance, d'autres antiépileptiques peuvent être utilisés en seconde intention. Le régime cétogène en traitement adjuvant et la chirurgie cérébrale (uniquement en cas de lésion cérébrale localisée) peuvent être envisagés chez certains patients en échec thérapeutique.

Place dans la stratégie thérapeutique de KIGABEQ dans les spasmes infantiles : KIGABEQ est un traitement de première intention dans les spasmes infantiles.

⁴⁸ Avis de la Commission du 5 octobre 2016 Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15015_SABRIL_PIS_RI_Avis1_CT15015.pdf [accédé le 28/01/2019]

⁴⁹ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=3451 [accédé le 19 février 2019]

⁵⁰ NICE. Clinical guideline. Epilepsies : diagnosis and management. 2012.

⁵¹ Go CY, Mackay MT, Weiss SK et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012 ; 78 : 1974-80.

⁵² Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 ; 56 : 1185-97.

⁵³ Avis de la Commission du 17 octobre 2018 Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17213_SYNACTHENE_PIS_RI_AVIS1_CT17213.pdf [accédé le 28/01/2019]

09.2 Epilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire) chez le nourrisson et l'enfant

Le choix du traitement antiépileptique dépend notamment des caractéristiques du syndrome épileptique, de l'histoire médicale du patient et de sa vulnérabilité aux profils d'effets indésirables des différents antiépileptiques.

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle, nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention. La carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine constituent les traitements de référence dans le traitement des crises d'épilepsie partielles chez l'enfant⁵⁰. En cas d'échec (réponse insuffisante, effets indésirables entraînant un arrêt de traitement) malgré une posologie et une observance adéquates du traitement, une monothérapie substitutive est instaurée progressivement. L'association de traitements antiépileptiques sera envisagée en cas d'échec à au moins deux antiépileptiques. En cas d'épilepsie pharmacorésistante, des options thérapeutiques telles que la chirurgie, la stimulation du nerf-vague (chez les patients inéligibles à la chirurgie) et le traitement adjuvant par régime cétoène peuvent être envisagées chez certains patients^{49,50}.

Au regard notamment de sa tolérance, la vigabatrine est un traitement de recours lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

Place dans la stratégie thérapeutique de KIGABEQ dans les épilepsies partielles résistantes : KIGABEQ est un traitement de recours en dernière intention dans les épilepsies partielles résistantes lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

La Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition dans ces 2 indications, d'une nouvelle forme pharmaceutique (comprimé sécables solubles) et d'un nouveau dosage (100 mg) permettant l'adaptation des doses en pédiatrie.

Par ailleurs, la Commission rappelle qu'au regard de la tolérance oculaire de la vigabatrine, caractérisée par des anomalies du champ visuel irréversibles, et conformément au RCP, les patients doivent se soumettre à un examen de dépistage systématique dès le début du traitement par KIGABEQ, puis à intervalles réguliers afin de déceler d'éventuelles anomalies du champ visuel. Des examens du champ visuel doivent être réalisés tous les six mois pendant toute la durée du traitement avec un suivi maintenu au cours des 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement (cf. rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP).

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 En monothérapie dans les spasmes infantiles (syndrome de West)

► Les spasmes infantiles sont une forme rare d'épilepsie sévère pouvant conduire dans la majorité des cas à des séquelles motrices, sensorielles ou intellectuelles plus ou moins irréversibles ainsi qu'au développement d'autres formes d'épilepsie.

► Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de KIGABEQ est important dans cette indication.

► Il existe des alternatives à la spécialité KIGABEQ dans cette indication.

► KIGABEQ est un traitement de première intention dans les spasmes infantiles.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- des données issues d'une étude de bioéquivalence réalisée uniquement chez des adultes et d'une étude d'acceptabilité par rapport à la spécialité de référence SABRIL,
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins ou sur la qualité de vie avec KIGABEQ,

KIGABEQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KIGABEQ est important dans le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).

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 de traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West) et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 En association dans les épilepsies partielles résistantes (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriés se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées

► Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

► Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de KIGABEQ est modéré, notamment au regard de son profil de tolérance oculaire.

► Il existe plusieurs alternatives dans le traitement des épilepsies partielles résistantes (cf. rubrique 06. Comparateurs cliniquement pertinents).

► KIGABEQ est un traitement de dernière intention après échec des autres alternatives dans les épilepsies partielles résistantes.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- des données issues d'une étude de bioéquivalence réalisée uniquement chez des adultes et d'une étude d'acceptabilité par rapport à la spécialité de référence SABRIL,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins ou sur la qualité de vie avec KIGABEQ,

KIGABEQ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KIGABEQ est important dans le traitement en association avec d'autres antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

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 de traitement en association avec d'autres antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de :

- la démonstration de la bioéquivalence de KIGABEQ par rapport à la spécialité de référence SABRIL granulés pour solution buvable au cours d'une étude réalisée uniquement chez l'adulte,
- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance versus un comparateur cliniquement pertinent,

la Commission considère que KIGABEQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SABRIL dans les indications de l'AMM.

010.3 Population cible

S'agissant d'un médicament hybride de SABRIL utilisé notamment en dernière intention dans l'épilepsie partielle résistante après échec des autres associations thérapeutiques et en faisant l'hypothèse que la prise en charge dans les spasmes infantiles et dans l'épilepsie partielle résistante est stable, le nombre de patients avec ces deux indications peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie.

Cette population rejointe est estimée à partir du nombre de patients âgés de 1 mois à 7 ans ayant bénéficié d'au moins une délivrance de vigabatrine (SABRIL 500 mg en comprimés pelliculés ou en granulés pour solution buvable en sachet-dose) en 2018.

Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIRS du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018, le nombre de patients âgés de 1 mois à 7 ans traités par vigabatrine a été de 1 358.

La population cible de KIGABEQ dans l'ensemble des indications est ainsi approximée à un maximum de 1 400 patients environ.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Il est à noter que le RCP de KIGABEQ met en exergue dans la rubrique « 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi » le risque d'erreur de médication lié à la prise potentielle de comprimés et demi-comprimés de concentrations différentes (100 mg et 500 mg)

► Autres demandes

La Commission rappelle que la tolérance oculaire de la vigabatrine nécessite la réalisation d'examen de dépistage systématique dès le début du traitement par KIGABEQ puis à intervalles réguliers (cf. paragraphe 09).

Score hédonique :

Mauvaise tête



Bonne tête

