



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

stiripentol

DIACOMIT 250 mg, gélule

B/60 (CIP : 34009 378 322 1 2)

DIACOMIT 500 mg, gélule

B/60 (CIP : 34009 378 325 0 2)

DIACOMIT 250 mg, poudre pour suspension buvable en sachet

B/60 (CIP : 34009 378 329 6 0)

DIACOMIT 500 mg, poudre pour suspension buvable en sachet

B/60 (CIP : 34009 378 332 7 1)

Laboratoire BIOCOCODEX

Code ATC	N03AX17 (Antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« DIACOMIT est indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale conditionnelle (procédure centralisée) : 04/01/2007 Rectificatif du 23 juin 2014 : mise à jour de la rubrique 4.2 du RCP
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (5 décembre 2001) Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (pédiatre ou neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres antiépileptiques N03AX17 Stiripentol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 01/11/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 11/06/2014¹, la Commission a considéré que le SMR de DIACOMIT restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

« Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.

Posologie

La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogramme de poids corporel.

La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises.

¹ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12247_DIACOMIT_PIS_INS_AVIS2_CT12247.pdf
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose pendant trois jours jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.

L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3^{ème} semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines.
- Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines.
- Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien.

La dose recommandée de 50 mg/kg/j est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1).

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

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

Enfants âgés de moins de trois ans

Les études pivots de stiripentol ont été menées chez des enfants âgés de trois ans et plus atteints d'une EMSN. La décision d'administrer du stiripentol chez un enfant de moins de trois ans atteint d'une EMSN doit être prise au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et risques cliniques potentiels.

Dans cette population, le stiripentol ne doit être ajouté au traitement qu'après la confirmation clinique du diagnostic d'EMSN (voir rubrique 5.1). Les données sur l'administration du stiripentol chez des enfants de moins de 12 mois sont limitées. Chez ces enfants, l'utilisation du stiripentol sera faite sous surveillance étroite du médecin.

Patients âgés de 18 ans et plus

Le suivi à long terme n'a pas permis de collecter des données suffisantes chez l'adulte pour confirmer le maintien de l'effet dans cette population. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que l'efficacité est observée.

Adaptation de la dose des autres antiépileptiques associés au stiripentol

[...]

Anomalies des examens biologiques

En cas d'anomalies de la numération-formule sanguine ou de paramètres fonctionnels hépatiques, la décision clinique de poursuivre l'administration du stiripentol ou d'en adapter la dose en même temps que celle du clobazam et du valproate de sodium doit être prise au cas par cas en prenant en compte les bénéfices et risques cliniques éventuels (voir rubrique 4.4).

Effet de la formulation

La forme sachet a une C_{max} légèrement supérieure à celle des gélules, les deux formes ne sont donc pas bioéquivalentes. Il est recommandé, si le remplacement d'une forme par une autre est nécessaire, que cela soit fait sous surveillance clinique, au cas où des problèmes de tolérance surviendraient (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique ou rénal

Le stiripentol n'est pas recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et/ou rénale (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

La gélule doit être déglutie intacte avec un verre d'eau, au cours d'un repas.

Le stiripentol doit toujours être administré avec des aliments, car il se dégrade rapidement dans un milieu acide (par exemple exposition à l'acidité gastrique si l'enfant est à jeun).

Le stiripentol ne doit pas être administré avec du lait ou des produits laitiers (yaourts, fromages blancs, etc.), une boisson gazeuse, du jus de fruit ou des aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une revue Cochrane² ayant évalué l'efficacité et la tolérance du stiripentol et autres antiépileptiques chez des patients ayant un syndrome de Dravet et deux études observationnelles réalisées chez des patients traités par du stiripentol pour une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson : une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis (n=82 patients)³ et une étude transversale réalisée en France (n=54 patients)⁴.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRRER couvrant la période du 5 novembre 2015 au 4 novembre 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, une mise à jour de la rubrique posologie a été réalisée (cf. Annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), DIACOMIT a fait l'objet de 504 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

² Brigo F, Igwe SC. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2015; 10:CD010483.

³ Wirrell EC, Laux L, Franz DN, Sullivan J, Saneto RP, Morse RP, Devinsky O, Chugani H, Hernandez A, Hamiwka L, Mikati MA, Valencia I, Le Guern ME, Chancharme L, de Menezes MS. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia*. 2013;54(9):1595-604.

⁴ De Liso P, Chemaly N, Laschet J, Barnerias C, Hully M, Leunen D, Desguerre I, Chiron C, Dulac O, Nabbout R. Patients with Dravet syndrome in the era of stiripentol: A French cohort cross-sectional study. *Epilepsy Research*. 2016; 125: 42-46.

04.4 Stratégie thérapeutique^{5,6,7,8}

Les données acquises de la science sur l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11/06/2014, la place de DIACOMIT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11/06/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome de Dravet est une forme d'épilepsie rare et grave de l'enfant, qui débute dès la première année de vie et dont les crises convulsives sont difficilement contrôlées par les antiépileptiques actuellement disponibles. Il est à l'origine d'un retard important du développement psychomoteur et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

► DIACOMIT est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson. Les antiépileptiques prescrits ne sont pas spécifiquement indiqués dans cette situation.

► Le traitement est indiqué dans les convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIACOMIT reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

► Conditionnements

La posologie de stiripentol recommandée est de 50 mg/kg/jour. Une augmentation progressive de la dose est nécessaire à l'instauration du traitement. Chez l'enfant, notamment chez le nourrisson de poids inférieur ou égal à 5 kg, DIACOMIT 250 mg, poudre pour suspension buvable en sachet ne permet pas de fractionner facilement la dose quotidienne et n'est pas adapté à une augmentation progressive ou un ajustement de la posologie.

⁵ Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011;52(suppl.2):72-5.

⁶ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], Published date : January 2012, last updated : February 2016.

⁷ Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van BP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015.

⁸ Wirrell E, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis M, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg A, Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology* 2017; 68; 18-34.

RCP DIACOMIT du 08/01/2014	RCP DIACOMIT du 23/06/2014
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.</p> <p>Posologie</p> <p>La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel.</p> <p>La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises. L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose pendant trois jours jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.</p> <p>Cette dose est recommandée sur la base des données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1). [...]</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Diacomit doit être uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du nourrisson et de l'enfant.</p> <p>Posologie</p> <p>La dose de stiripentol est calculée en milligrammes par kilogrammes de poids corporel.</p> <p>La dose quotidienne peut être administrée en deux ou trois prises. L'instauration du traitement par stiripentol en association au clobazam et au valproate de sodium doit être faite avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à celle recommandée de 50 mg/kg/jour.</p> <p>L'augmentation de la dose de stiripentol doit être progressive, elle doit être débutée à 20 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 30 mg/kg/jour pendant 1 semaine. Les autres paliers d'augmentation posologique dépendent de l'âge du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'enfant de moins de 6 ans, une augmentation de la dose de 20 mg/kg/jour sera faite pendant la 3^{ème} semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 3 semaines. - Chez l'enfant entre 6 et 12 ans, une augmentation de la dose de 10 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose recommandée de 50 mg/kg/jour en 4 semaines. - Chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans, une augmentation de la dose de 5 mg/kg/jour sera faite chaque semaine pour atteindre la dose efficace optimale selon le jugement du clinicien. <p>Cette dose est recommandée sur la base des La dose recommandée de 50 mg/kg/j est fondée sur les données disponibles d'études cliniques et a été la seule évaluée lors des études pivots de Diacomit (voir rubrique 5.1). [...]</p>