

HATFIELD, Royaume-Uni, October 3, 2013 /PRNewswire/ --

COMMUNIQUÉ DE PRESSE À L'ATTENTION EXCLUSIVE DES MÉDIAS EUROPÉENS, NE S'ADRESSE PAS AUX MÉDIAS DES ÉTATS-UNIS

La Commission européenne (CE) a octroyé au médicament antiépileptique (AED) Zonegran® (zonisamide), l'extension de ses indications pour le traitement, en association, des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez les adolescents et les enfants dès l'âge de six ans.

[1]

Zonegran

®

médicament antiépileptique, de mécanisme d'action multiples et de structure chimique unique non liée à tout autre AED, est actuellement indiqué chez l'adulte, en association, et en monothérapie chez le patient nouvellement diagnostiqué.

[1]

L'épilepsie est une maladie fréquente chez les enfants et les adolescents, elle affecte environ 10,5 millions de personnes dans le monde, dont près d'un million en Europe.^{[1].[2]} Bien que l'épilepsie soit une maladie fréquente chez l'enfant et l'adolescent, seuls deux tiers des patients parviennent à un contrôle des crises avec les MAE existants, et beaucoup nécessitent un traitement par plusieurs MAE.

[3]

Chez les enfants, l'épilepsie s'accompagne souvent de comorbidités graves telles que troubles du développement et du comportement, avec échec scolaire et perte d'estime de soi. Ces problèmes, sont fréquemment liés à un déficit de l'attention, un comportement de retrait, une anxiété ou des troubles de l'humeur qui peuvent avoir des retentissements graves sur l'enfant et sa famille.^[4]

« Nous sommes heureux que Zonegran® puisse être désormais prescrit aux enfants, alors que la nécessité d'offrir de nouvelles options thérapeutiques aux jeunes patients souffrant d'épilepsie se fait cruellement sentir », a déclaré le Professeur Helen Cross, Great Ormond Street et Young Epilepsy. « L'épilepsie affecte tous les aspects de la vie des enfants et de leur famille. Les médecins, les patients et leurs parents sont heureux de l'arrivée de nouveaux traitements efficaces en pédiatrie, qui offrent un équilibre entre contrôle des crises et moins d'effets indésirables. »

L'octroi de l'extension d'indications du zonisamide pour une utilisation en usage pédiatrie est basée sur l'Étude 312 (CATZ) publiée dans *Epilepsia* en juillet 2013.^[5] Il s'agissait d'une étude de Phase III, en double aveugle, randomisée, multicentrique et contrôlée contre placebo. Elle a montré de façon significative que le taux de patients répondeurs sous zonisamide était supérieur à celui du bras contrôle (50 % vs 31%, p=0,0044).

[5]

En termes d'effets indésirables, les résultats ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

[5]

« Nous sommes heureux d'annoncer l'octroi par la Commission Européenne de cette nouvelle indication en pédiatrie pour Zonegran®. Grâce à celle-ci la vie de nombreux jeunes patients atteints d'épilepsie se verra améliorée » a déclaré Gary Hendler, CEO d'Eisai EMEA.

Cette extension d'indications apporte un élément capital à notre gamme de médicaments anti-épileptiques, elle nous permet désormais d'aider plus de personnes atteintes d'épilepsie dès l'âge de 6 ans, et de concrétiser ainsi notre objectif de devenir avant 2015, l'entreprise phare en matière de traitement de l'épilepsie.

Le développement continu du zonisamide souligne la mission *hhc* (Human Health Care) d'Eisai, qui est l'engagement du laboratoire à mettre au point des solutions innovantes en matière de prévention, de guérison et de traitement des maladies avec pour objectif la santé et le bien-être des patients à travers le monde. Eisai œuvre dans le domaine thérapeutique de l'épilepsie et cherche à répondre aux besoins médicaux insatisfaits des patients épileptiques et de leurs familles. Eisai est fier de mettre à disposition du corps médical et des patients plus d'antiépileptiques que toute autre laboratoire de la région EMEA.

Remarques aux éditeurs

A propos de Zonegran® (zonisamide)

Le zonisamide est autorisé en Europe en monothérapie dans le traitement des crises partielles d'épilepsie, avec ou sans généralisation secondaire, chez les adultes dont l'épilepsie a été récemment diagnostiquée. Le zonisamide est aussi indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles (avec ou sans généralisation secondaire) chez l'adulte, et désormais chez l'adolescent et l'enfant à partir de six ans. Il présente un large spectre d'activité et un mode d'action antiépileptique multiple. [1] A l'état

d'équilibre, il n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques d'autres médicaments antiépileptiques, tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate.

[

1] Dans le cadre d'une monothérapie initiale chez les adultes souffrant de crises d'épilepsie partielles, Zonegran

®

est l'un des seuls médicaments antiépileptiques parmi quatre, présentant un niveau de preuve d'efficacité de grade A.

[

6]

Le zonisamide est présenté en gélules dosées à 25, 50 et 100 mg. La posologie débute à 100 mg une fois par jour, pendant deux semaines et doit être augmentée progressivement pour atteindre une dose comprise entre 300 mg et 500 mg par jour. Le délai de deux semaines entre chaque palier est important afin de laisser suffisamment de temps pour permettre une stabilisation du patient, évaluer la réponse clinique et la tolérance au traitement.[1]

Pour plus d'informations, vous pouvez vous rendre sur le site Internet: <http://www.eisai.co.uk>

Etude 312 de Phase III (CATZ)^[5]

L'étude 312 était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (n=207), qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du zonisamide en association, en pédiatrie (patients de 6 à 17 ans). Dans l'étude, les enfants souffrant de crises partielles d'épilepsie et traités par un ou deux médicaments antiépileptiques ont été randomisés pour recevoir soit du zonisamide en association soit un placebo. La dose initiale de zonisamide était de 1 mg/kg/jour, pour monter à une dose cible de 8 mg/kg/jour sur 8 semaines (une diminution était permise) et être maintenue pendant 12 semaines. Dans cette étude, le critère d'évaluation principal d'efficacité était le taux de répondeurs, soit donc la proportion de patients présentant plus de 50% de réduction de la fréquence des crises, par rapport aux données initiales, après 12 semaines de traitement d'entretien.

Le taux de répondeurs au traitement a été de 50 % pour le zonisamide contre 31 % avec le placebo ($p = 0,0044$). L'incidence globale des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) a été similaire pour le zonisamide (55,1 %) et le placebo (50,0 %), avec des taux faibles d'EIAT graves dans les deux bras de l'étude (zonisamide 3,7 % contre placebo 2,0 %) et d'EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement (0,9 % contre 3,0 %).

Les résultats de l'étude de phase III ont été publiés en juillet 2013 dans le journal *Epilepsia*®.

Etude 313 de Phase III (Extension CATZ)^{[7],[8]}

L'étude 313 était une étude d'extension de l'Étude 312 de Phase III (CATZ) en pédiatrie; celle-ci était une étude en ouvert, destinée à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité et du zonisamide en association. Les patients âgés de 6 à 18 ans souffraient de crises d'épilepsie partielles. L'étude de sécurité d'emploi comportait une période de transition en double aveugle (les patients du groupe placebo recevaient du zonisamide à une dose atteignant 8 mg/kg/jour; les patients du groupe zonisamide continuaient à recevoir la même dose) puis l'étude se poursuivait en ouvert sur une durée flexible de 45 à 57 semaines. L'étude d'efficacité a commencé par une période de transition en double aveugle de 2 à 11 semaines, durant laquelle les patients qui recevaient déjà du zonisamide continuaient à recevoir la même dose, alors que ceux qui avaient reçu le placebo passaient au zonisamide, avec un dosage initial de 1 mg/kg/jour, puis une augmentation de la dose jusqu'à 8 mg/kg/jour (maximum 500 mg/jour). Puis, suivait une période en ouvert d'une durée de 45 à 57 semaines, durant laquelle le dosage du zonisamide pouvait être ajusté selon la tolérance du patient et sa réponse au traitement.

En ce qui concerne les données de tolérance, la plupart des EIAT ont été d'intensité légère à

modérée. Les EIAT liés au traitement concernaient 39 patients sur 144 (27,1 %). Les EIAT les plus fréquents ont été une perte de poids (6,3 %), une réduction de l'appétit (4,2 %), et des céphalées (2,1 %). La fréquence des EIAT sévères liés au traitement et des EIAT conduisant à des sorties de l'étude était faible (2,1 % et 2,8 %, respectivement).

Les résultats montraient une efficacité du traitement similaire chez les patients ayant initialement reçu un placebo (40/72 ; 55,6 %; IC à 95 %, 43,4 %, 67,3 %) et ceux ayant reçu du zonisamide (41/72 ; 56,9 %; IC à 95 %, 44,7 %, 68,6 %) avant d'entrer en phase d'étude en ouvert. Globalement, 16 patients sur 144 (11,1%) ont vu leurs crises cesser complètement durant la période en ouvert (IC à 95 %, 6,5 %, 17,4 %); des résultats identiques ont été constatés chez les patients ayant d'abord reçu un placebo et du zonisamide (pour les deux groupes : 8/72 ; 11,1 %;

IC à 95 %, 4,9 %, 20,7 %). La réduction de la fréquence des crises a été maintenue tout au long de l'étude; le pourcentage de baisse moyenne était de 65,9 % durant la période en ouvert.

Les résultats de l'étude d'extension de Phase III ont été présentés en septembre 2013 à la SENP.

Analyse groupée^[9]

Une analyse groupée des résultats de 17 études (dont 4 études randomisées en double-aveugle, n=398) en pédiatrie (patients jusqu'à 16 ans recevant au moins une dose du médicament à l'essai) a été réalisée pour évaluer la sécurité d'emploi du zonisamide en association. L'analyse a concerné 398 patients traités par le zonisamide (< 12 ans, n=191; 12 à 16 ans, n=207). Tous les patients, sauf sept d'entre eux, avaient reçu du zonisamide en association. La dose moyenne de zonisamide était de 253,1 mg/jour et la durée moyenne d'exposition était de 318,7 jours.

La plupart des EIAT étaient d'intensité légère à modérée. Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, les EIAT liés au traitement les plus fréquemment signalées (≥ 5 %) étaient: une baisse de l'appétit (13,7 %), un état de somnolence (12,3 %), la fatigue (9,6 %), l'irritabilité (7,5 %) et la léthargie (5,5 %); chez les patients âgés de 12 à 16 ans on retrouvait : une baisse de l'appétit (15,9 %), un état de fatigue (10,1 %), la somnolence (8,7 %), une perte de poids (7,7 %), des

sensations vertigineuses (7,7 %), des céphalées (6,8 %) et l'insomnie (5,3 %). Le taux d'EIAT sévères liés au zonisamide était bas (4,1 % chez les patients âgés de 6 à 11 ans et 3,9 % chez les 12 -16 ans). Le taux d'EIAT entraînant une sortie d'étude était de 10,3%.

Les résultats des données groupées ont été présentés en septembre 2013 à la SENP.

A propos de l'épilepsie

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes dans le monde; en Europe, elle touche environ 8 personnes sur 1 000.

[
10]

On estime à 6 millions le nombre de personnes souffrant d'épilepsie en Europe et à

50 millions dans le monde. L'épilepsie se caractérise par des décharges électriques cérébrales anormales produites par les neurones et provoquant les crises. Suivant leur type, les crises d'épilepsie peuvent se limiter à une partie du cerveau (épilepsie partielle) ou peuvent être généralisées à l'ensemble du cerveau. L'épilepsie est une maladie dont les causes possibles sont nombreuses et souvent inconnues.

EISAI Europe et l'épilepsie

EISAI se consacre au développement et à la mise à disposition de nouveaux traitements hautement bénéfiques pour améliorer la qualité de vie des patients épileptiques. C'est pourquoi le développement de médicaments antiépileptiques représente un défi de première importance pour EISAI en Europe, au Moyen-Orient, en Afrique, Russie et Océanie (EMEA).

Dans la région EMEA, EISAI a déjà mis à disposition les quatre médicaments suivants :

- Zonegran® (zonisamide) indiqué en monothérapie et en association chez les adultes présentant des crises d'épilepsie partielle, avec ou sans généralisation secondaire (sous licence Dainippon Sumitomo Pharma).
- Zebinix® (acétate d'eslicarbazépine) indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire (Zebinix est commercialisé sous licence BIAL). Zebinix n'est pas approuvé par Swissmedic.
- Inovelon® (rufinamide) indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans et plus. Inovelon a un statut de médicament orphelin.
- Fycompa® (perampanel) indiqué en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients épileptiques âgés de 12 ans et plus.

A propos d'EISAI

Eisai est l'un des plus grands groupes pharmaceutiques mondiaux se consacrant à la recherche et au développement. La mission d'Eisai est de « penser en premier aux patients et à leur famille et d'améliorer les bienfaits des soins de santé », ce qu'Eisai appelle *le human health care* (hhc).

Eisai concentre son activité de recherche sur trois secteurs clés :

- les neurosciences, domaine comprenant la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie, la douleur et la perte de poids;
- l'oncologie, domaine comprenant le traitement des cancers, par des traitements anticancéreux, de régression et suppression tumorales, anticorps, etc.
- les pathologies vasculaires/immunologiques, domaine comprenant la thrombocytopénie, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie intestinale inflammatoire.

Basé aux États-Unis, en Asie, en Europe et au Japon, Eisai emploie plus de 10 000 personnes dans le monde. Son centre d'excellence en Europe est situé à Hatfield au Royaume-Uni qui a récemment étendu ses activités au Moyen-Orient, en Afrique, Russie et Océanie (EMEA). Eisai EMEA est présent sur plus de 20 territoires, notamment le Royaume-Uni, la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, la Suisse, la Suède, l'Irlande, l'Autriche, le Danemark, la Finlande, la Norvège, le

Portugal

, la République tchèque, la Slovaquie, la Russie, les Pays-Bas, la Belgique et le Moyen-Orient.

Pour de plus amples renseignements, consulter le site Internet Eisai <http://www.eisai.co.uk> .

Références

1. Eisai Ltd 2013. [Zonegran Summary of Product Characteristics](#) (last updated February 2013)
2. Forsgren L. et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European Journal of Neurology* 2005; 12(4) 245-253)
3. Epilepsy Society. Medication for children. <http://www.epilepsysociety.org.uk/AboutEpilepsy/Treatment/Medicationforchildren> [Accessed 16 July 2012].
4. Sabbagh S, et al. Impact of epilepsy characteristics and behavioral problems on school placement in children. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 573-578
5. Guerrini R. et al. A randomized, phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013
6. Glauser T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guidelines-epilepsia-12074-2013.pdf> [Accessed April 2013]

7. Guerrini R. et al. Safety and potential impact on growth and developmental skills of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy. EPNS 2013 abstract 1765

8. Rosati, A. et al. Efficacy of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. EPNS 2013 abstract 1768

9. Giorgi, L. et al. Safety of adjunctive zonisamide in paediatric epilepsy patients: results from a pooled analysis of 17 studies. EPNS 2013 abstract 1767

10. Pugliatti M et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. Epilepsia 2007: 48(12) 2224-2233.

Code produit : Zonegran-UK2511b Date de préparation : Octobre 2013

SOURCE Eisai Europe Limited