

SoluWest, un essai d'acceptabilité d'une nouvelle formulation pédiatrique de vigabatrine

R. Nabbout^{1,2}, V. Jullien^{2,3}, C. Mercier⁴, S. Gaillard⁵, B. Kassai⁵, H. Bienaymé⁶, C. Chiron^{1,2}, réseau PERENE

Réseau PERENE : Dr. Altuzarra Desmette, Dr. Barthez, Dr. Berquin, Dr. Beze Beyrie, Dr. Cances, Dr. Darmency, Dr. Jennesson Lyver, Dr. Laroche, Dr. Lefranc, Dr. Napuri, Dr. Pedestan, Dr. Perrin, Dr. Saint Martin, Dr. Testard, Dr. Vallée, Dr. Villeneuve.

- 1- Centre de référence épilepsies rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- 2- UMR 1129, INSERM/Université Paris Descartes/CEA, Service de Neurologie et Métabolisme, Hôpital Necker, Paris
- 3- Service de Pharmacologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
- 4- Service de Biostatistique – Bioinformatique, Hospices Civils de Lyon; Université de Lyon, UMR CNRS 5558
- 5- Service de Pharmacotoxicologie Clinique, Hospices Civils de Lyon, EPICIME-CIC 1407 de Lyon, Inserm, UMR CNRS 5558, 69677 Bron
- 6- ORPHELIA Pharma – Paris

1. Contexte


Vigabatrine

- Traitement de première intention des spasmes infantiles (syndrome de West)
- Médicament commercialisé sous deux formes pharmaceutiques peu adaptées aux jeunes enfants (Sabril®; comprimés et sachets poudre; dosage unique 500mg)
- Ajustement de la dose difficile, risque important de sur- ou sous-dosage
- Besoin pédiatrique validé par l'EMA

2. Forme galénique

Première forme pédiatrique de vigabatrine (Kigabeq®, VGB-ST)

- Comprimés sécables solubles dosés à 100 mg & 500 mg
- Précision de la dose : paliers de 50mg
- Ajustement de la dose administrée au poids de l'enfant
- Facilité de préparation : solubilisation en moins de 1 min
- Facilité d'administration à l'enfant : solubilisation dans un faible volume d'eau (5 à 10 ml)
- Voie d'administration supplémentaire : sonde gastrique
- Bioéquivalent au Sabril® poudre



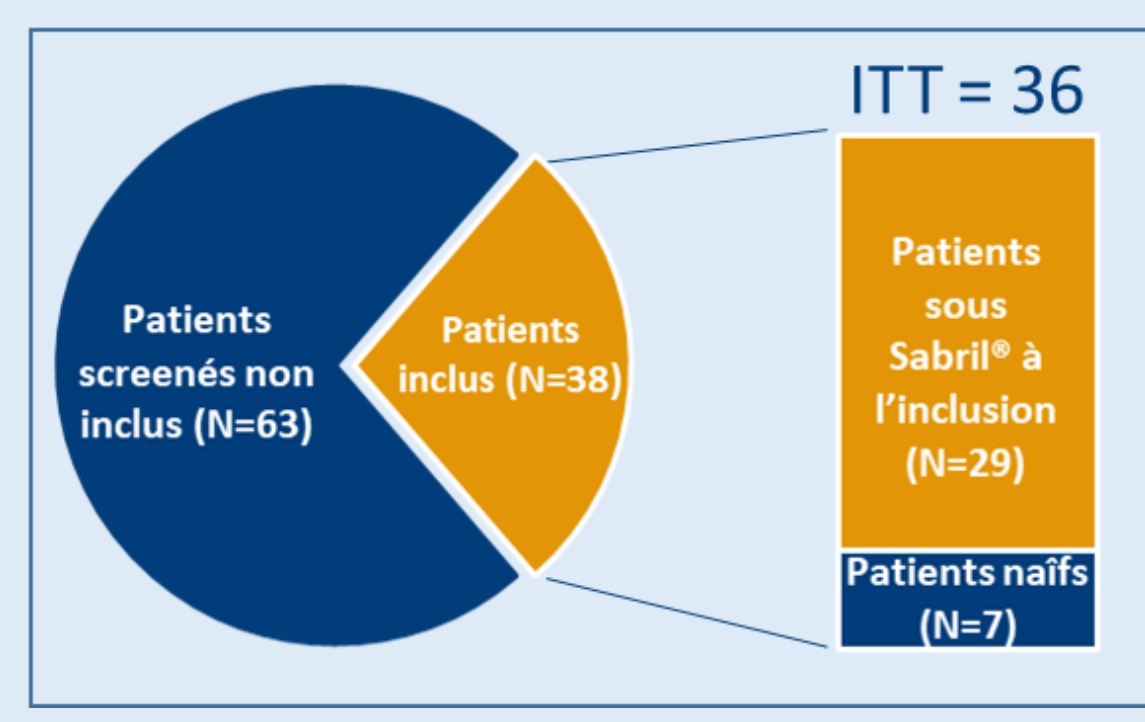
3. Méthodologie

Essai d'acceptabilité SoluWest

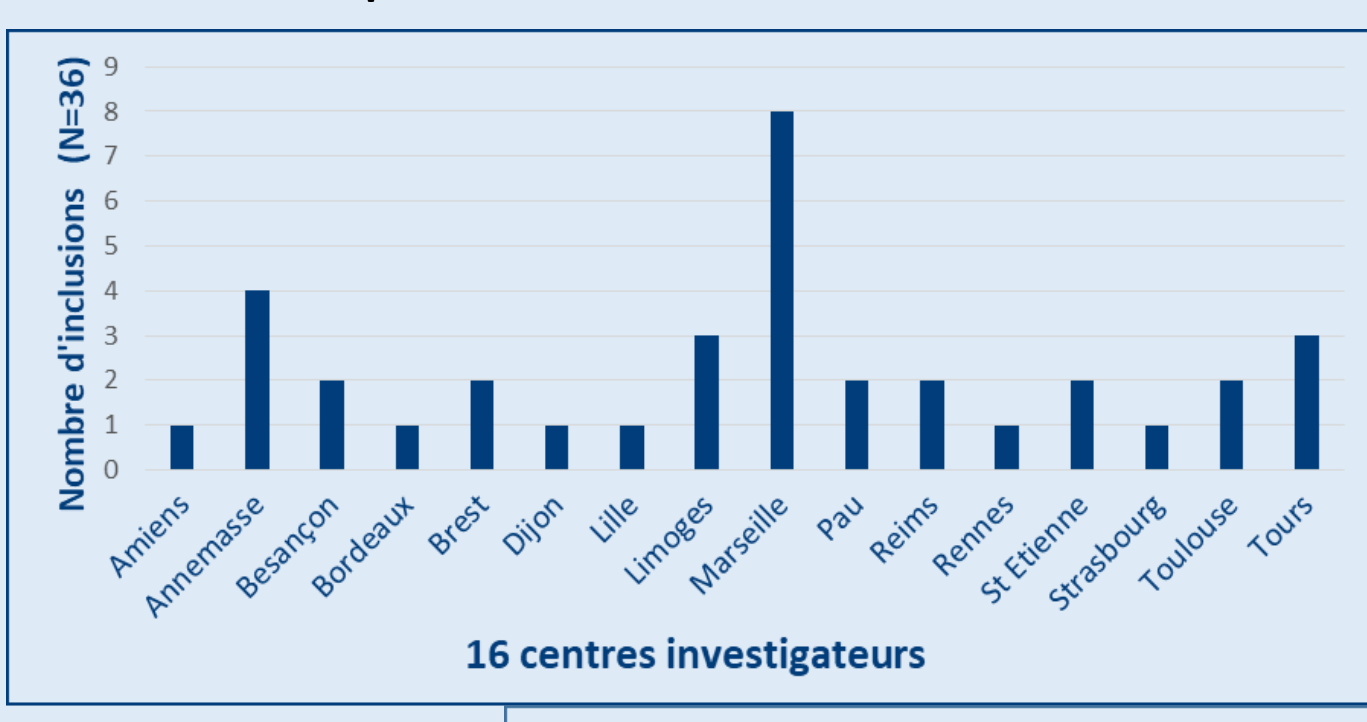
- Etude prospective, non randomisée, ouverte, multicentrique (N=20)
- Patients de 1 mois à 6 ans inclus atteints de spasmes infantiles ou d'épilepsie focale pharmaco-résistante
- Critère principal : observance du traitement mesurée à l'aide de bouchons électroniques (MEMs)
- Critères secondaires:
 - Adhérence par comptage des unités thérapeutiques
 - Evaluation de la palatabilité à l'aide d'une échelle hédonique
 - Facilité/préférence d'utilisation
 - Pharmacocinétique
 - Tolérance
- Durée du traitement : Sabril® sachet (15 jours) et Kigabeq® (3 mois)
- Possibilité de traitement compassionnel pour une durée de 6 mois

4. Données Patients

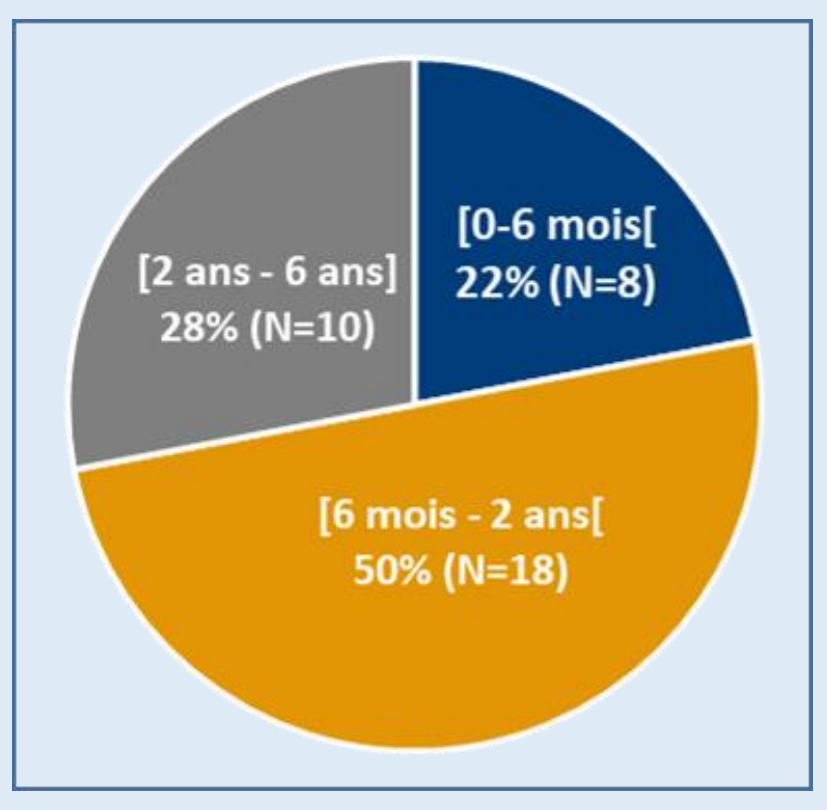
Inclusions :



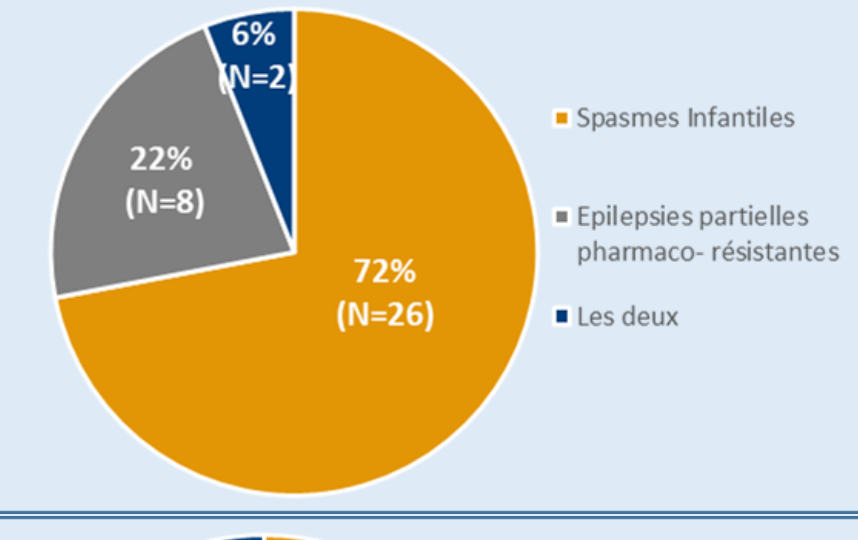
Inclusions par centre :



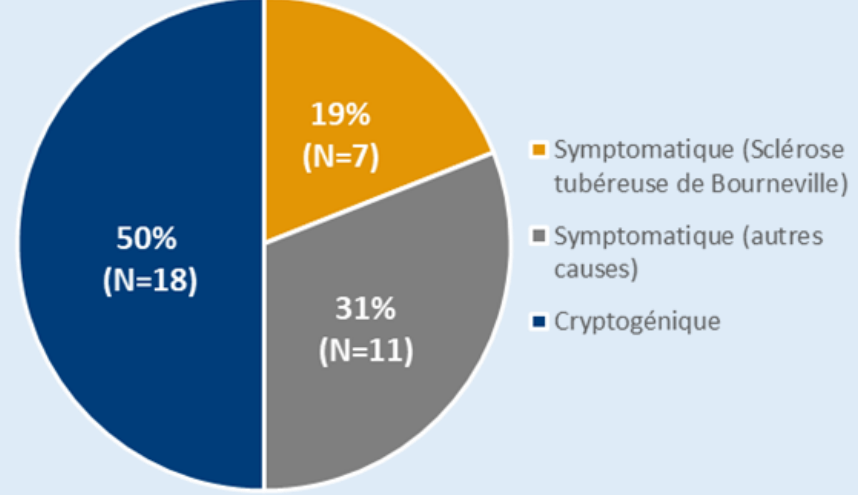
Distribution des âges (N=36) :



Types d'épilepsie :



Etiologie:



5. Résultats

Observance du traitement

Traitement	Mode de suivi	Médiane	Moyenne
Kigabeq®	Bouchon électronique	93%	61%*
	Comptage des unités	99%	98%
Sabril®	Comptage des unités	93%	69%

* NB: quelques patients non-observants (mauvaise utilisation des bouchons électroniques).

Ajustement de la dose au poids

Adaptation satisfaisante de la forme pharmaceutique à la dose prescrite		
	Kigabeq®	Sabril®
Population traitée (ITT=36)	100% (N=36)	36.1% (N=13)
Population naïve en vigabatrine (N=7)	100% (N=7)	14.3% (N=1)

Palatabilité

Echelle hédonique à deux visages*		
	Kigabeq®	Sabril®
Moyenne	1.74 +/- 0.38 (N=24)	1.83 +/- 0.33 (N=18)
Médiane	2.00	2.00

* Questionnaire rempli par les parents et/ou les enfants pendant 7 jours consécutifs – La palatabilité est considérée comme bonne si la moyenne des scores est supérieure à 1,5 (Motte et al. 2005).

Facilité et préférence d'utilisation

Satisfaction sur la facilité d'emploi des formes pharmaceutiques*		
	Kigabeq®	Sabril®
Patients satisfaits	83% (N=23)	79% (N=19)

Préférence entre les deux formes*

69% (N=13) des patients préfèrent Kigabeq® au Sabril®

Choix de l'utilisation de Kigabeq® en traitement compassionnel

73% (11 / 15 patients) ont choisi de rester sous Kigabeq®

* Questionnaire rempli par les parents et/ou les enfants pendant 7 jours consécutifs.

Pharmacocinétique

- Evaluation des paramètres pharmacocinétiques de la nouvelle forme de vigabatrine sur la population pédiatrique, voir poster dédié (n° 24)

Tolérance aux traitements

- Durée moyenne de traitement pour les patients : Kigabeq® / 79,5 jours et Sabril® / 17 jours
- 25 effets indésirables graves reportés sur la période d'inclusion (du 30.04.2014 au 16.06.2017) pour 12 patients (31.6%), dont:
 - 1 décès (pneumonie par inhalation, septicémie)
 - 9 cas d'infections (bronchiolite (3); gastroentérite (3); pneumopathie (1); mastoïdite (1); infection virale (1))
 - 10 cas de progression de la maladie et/ou adaptation de posologie
 - 2 cas de constipation
- Un cas de toxicité rétinienne

6. Conclusion

SoluWest

L'étude d'acceptabilité des comprimés solubles Kigabeq® (première formulation pédiatrique de vigabatrine), a permis de démontrer une bonne observance et tolérance au traitement avec une facilité d'emploi et une très bonne adéquation de la dose administrée au poids de l'enfant.



Estimation de la dose minimale efficace de vigabatrine pour les spasmes infantiles, à partir de la pharmacocinétique de population d'une nouvelle forme pédiatrique

Marwa Ounissi^a, Christelle Rodrigues^a, Hugues Bienaymé^b, Paul Duhamel^a, Gérard Pons^a, Rima Nabbout^a, Catherine Chiron^a, Vincent Jullien^a

a- UMR 1129, INSERM/Université Paris Descartes/CEA, Service de Neurologie et Métabolisme, Hôpital Necker, Paris
b- ORPHELIA Pharma – Paris

1. Introduction

Vigabatrine:

- La vigabatrine (VGB) est un inhibiteur de la GABA transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA [1].
- VGB est un antiépileptique principalement utilisé en monothérapie pour traiter les spasmes infantiles, un syndrome épileptique rare du nourrisson [2].
- VGB (Sabril®) est administré sous forme racémique (R+S) mais seul l'énantiomère S est pharmacologiquement actif [3].
- Une dose de 100 à 148 mg/kg/jour est plus efficace qu'une dose de 18 à 36 mg/kg/jour et diminue le risque de rechute [4].
- La toxicité rétinienne est un effet adverse majeur du traitement par le VGB ; elle semble corrélée à l'accumulation du VGB [5]. Il est donc justifié de rechercher la dose et la durée minimales efficaces.
- Une seule étude pharmacocinétique des énantiomères du VGB a été réalisée chez l'enfant ; elle conclut qu'on pourrait prescrire une dose similaire (normalisée par le poids) chez les enfants âgés de 1 mois à 15 ans [6].
- La formulation actuelle du Sabril® (500mg en granules ou en comprimés pelliculés) ne permet pas d'adapter la dose au poids de façon optimale. Une nouvelle formulation (100 et 500 mg en comprimés sécables solubles) a été développée pour répondre à ce problème (Kigabeq®- voir poster n° 25).

2. Objectifs

- 1- Décrire la pharmacocinétique du VGB-R et VGB-S, chez des enfants épileptiques traités par cette nouvelle formulation du VGB.
- 2- Déterminer la dose minimale efficace pour les spasmes infantiles à partir du modèle pharmacocinétique obtenu.

3. Matériel et méthodes

Patients et étude:

- 28 enfants (6 mois – 5,7 ans), recevant du VGB (38,76 – 140 mg/kg/jour en 2 prises), pour une épilepsie (spasmes infantiles n=24, focale n=4).
- 2 protocoles d'étude:
 - Protocole 1: 13 patients déjà stabilisés sous Sabril®, 6 échantillons par patients,
 - Protocole 2: 15 patients naïfs de Sabril®, 1 échantillon par patient.
- Enantiomères R et S du VGB dosés à partir du plasma par LC-MS/MS [7].

Analyses pharmacocinétiques (PK):

- Réalisées pour chaque énantiomère du VGB.
- A partir de Monolix 4.3.2 (Lixoft) en utilisant l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation of Expectation Maximization).
- Les variables continues (poids) sont incluses en utilisant un modèle allométrique.
- Protocole 1 utilisé pour développer le modèle PK.
- Protocole 2 utilisé pour valider le modèle.

Simulations:

- Simulations de Monte Carlo (VGB-S et racémique).
- 1000 enfants de 14,7 kg ou 9 kg (poids moyens des enfants âgés de plus de 2 ans ou de moins de 2 ans).
- Doses de 36 à 175 mg/kg/jour de VGB.
- Pour chaque combinaison poids/dose, évaluation de l'AUC (aire sous la courbe).
- Evaluation du risque d'obtenir une AUC qui correspond à celle d'une dose inefficace (36mg/kg/jour) pour chaque dose de VGB étudiée.

4. Résultats

Dosages:

- Dosage des énantiomères R et S sur un total de 87 échantillons.
- Pour les 2 énantiomères, le modèle qui décrit le mieux nos données du protocole 1 est un modèle à un compartiment, avec une absorption d'ordre 0 et sans temps de latence (Tableau 1).

VGB-R	VGB-S
Tk0 (h) = 0,521	Tk0 (h) = 0,682
V/F (L) = 9,54 x (Poids/12,1) ^{1,01}	V/F (L) = 17 x (Poids/12,1) ^{0,999}
CI/F (L) = 1,9 x (Poids/12,1) ^{0,771}	CI/F (L) = 2,86 x (Poids/12,1) ^{1,04}

Tableau 1: Modèles finaux obtenus pour le VGB-R et VGB-S

Simulations:

- L'AUC du VGB-S augmente avec la dose mais reste constante pour différents poids à une même dose.
- A l'inverse, l'AUC du racémique augmente avec le poids (Figure 1).
- Le risque d'obtenir une AUC équivalente à celle de la dose inefficace de 36 mg/kg/jour diminue quand la dose de VGB augmente : il passe de 69,6% à 0% pour des doses variant de 50 à 95 mg/kg/jour (Figure 2). Il est négligeable (6%) à 80 mg/kg/jour.

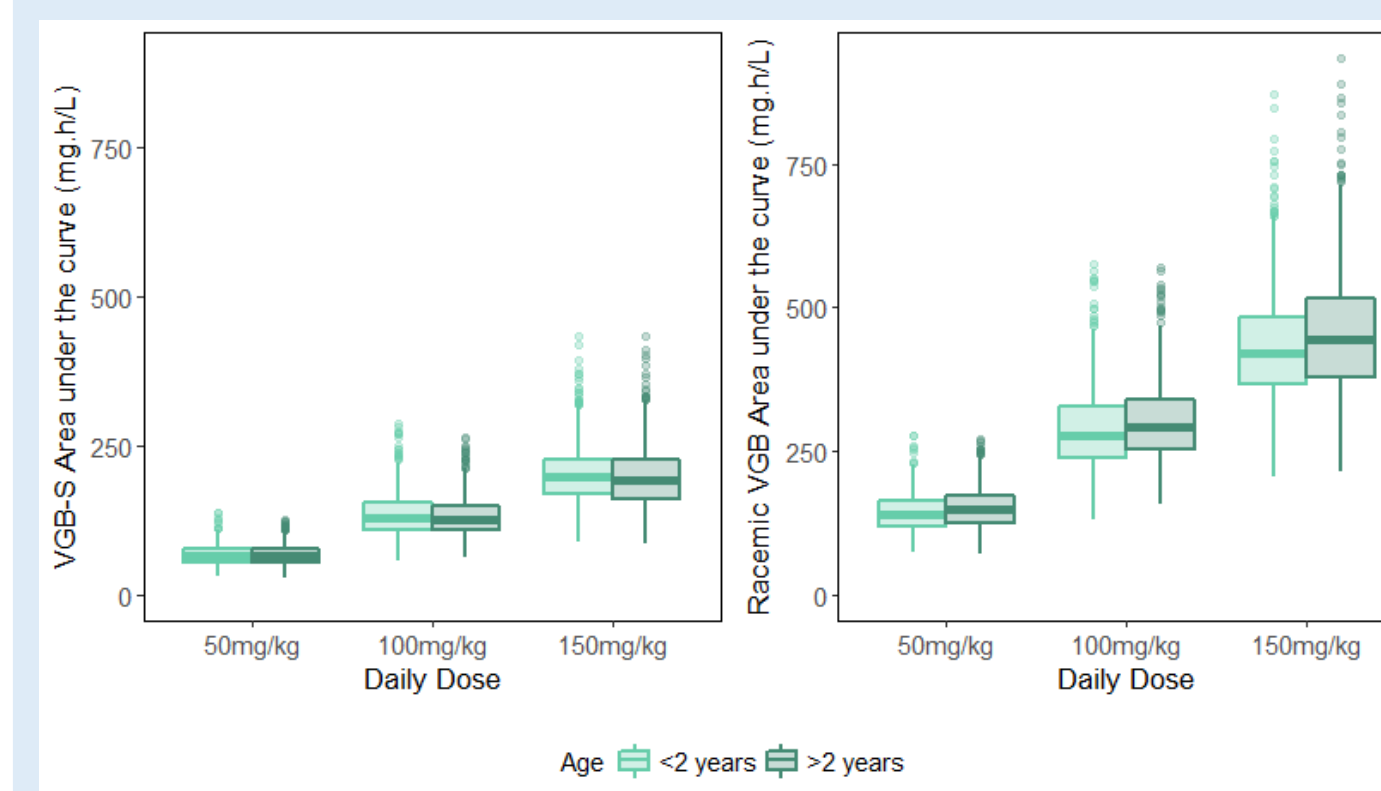


Figure 1: AUC simulée pour le VGB-S et le racémique pour un poids de 9 kg (< 2ans) et 14,7 kg (> 2ans)

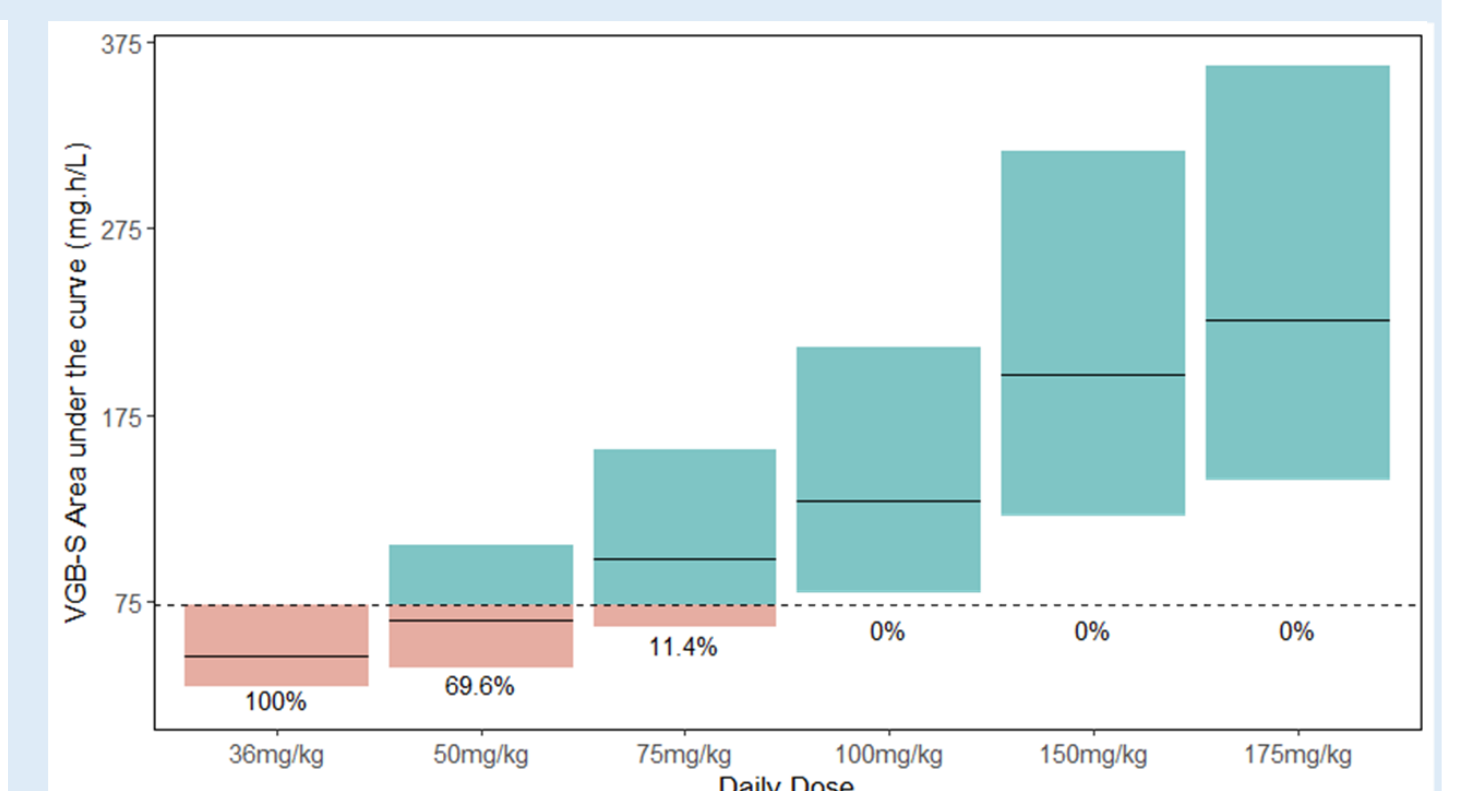


Figure 2: Risque (en rouge) d'obtenir une AUC VGB-S équivalente à la dose de 36mg/kg/jour

5. Conclusions

- Nous avons développé un modèle pharmacocinétique du VGB-S (énantiomère actif) pour une nouvelle formulation pédiatrique du VGB.
- Nous avons obtenu un coefficient allométrique de 1 pour le VGB-S ce qui indique que le poids et la clairance évoluent proportionnellement au cours de l'enfance.
- Cette étude confirme qu'on peut prescrire une dose équivalente (en mg/kg/jour) de 6 mois à 6 ans.
- **Sur la base de nos simulations, on pourrait considérer 80 mg/kg/jour (et non pas 100 mg/kg/jour) comme la dose minimale pour contrôler les spasmes infantiles**, car le risque associé d'avoir une exposition équivalente à celle de la plus faible dose rapportée comme non efficace, 36 mg/kg/jour, est négligeable.
- Cependant, comme aucune relation entre la concentration plasmatique et l'effet n'est établie à ce jour, c'est l'efficacité clinique qui reste *in fine* le critère d'ajustement de la dose.

6. Bibliographie

- [1] Jung MJ *et al.*, J. Neurochem. 1977.
- [2] Dulac O Brain Dev. 2001.
- [3] Meldrum BS *et al.*, J. Pharmacol. 1983.
- [4] Elterman RD *et al.*, Neurology. 2001.
- [5] Wild JM *et al.*, CNS Drugs. 2009.
- [6] Rey, E *et al.*, Br. J. Clin. Pharmacol. 1990.
- [7] Duhamel P *et al.*, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci. 2017.

