



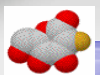
# Méta-analyses des antiépileptiques de nouvelle génération

## *Problèmes méthodologiques et résultats*

Sylvain Rheims et Philippe Ryvlin

*Neurologie Fonctionnelle et Epileptologie, Hospices Civils de Lyon  
Institut Des Epilepsies de l'Enfant et de l'Adolescent, Hospices Civils de Lyon  
INSERM U1028/CNRS UMR5292, équipe TIGER, Centre des Neurosciences de Lyon*

# Molécules antiépileptiques (AEs)



## Choix de l'AE ?

Méthodes

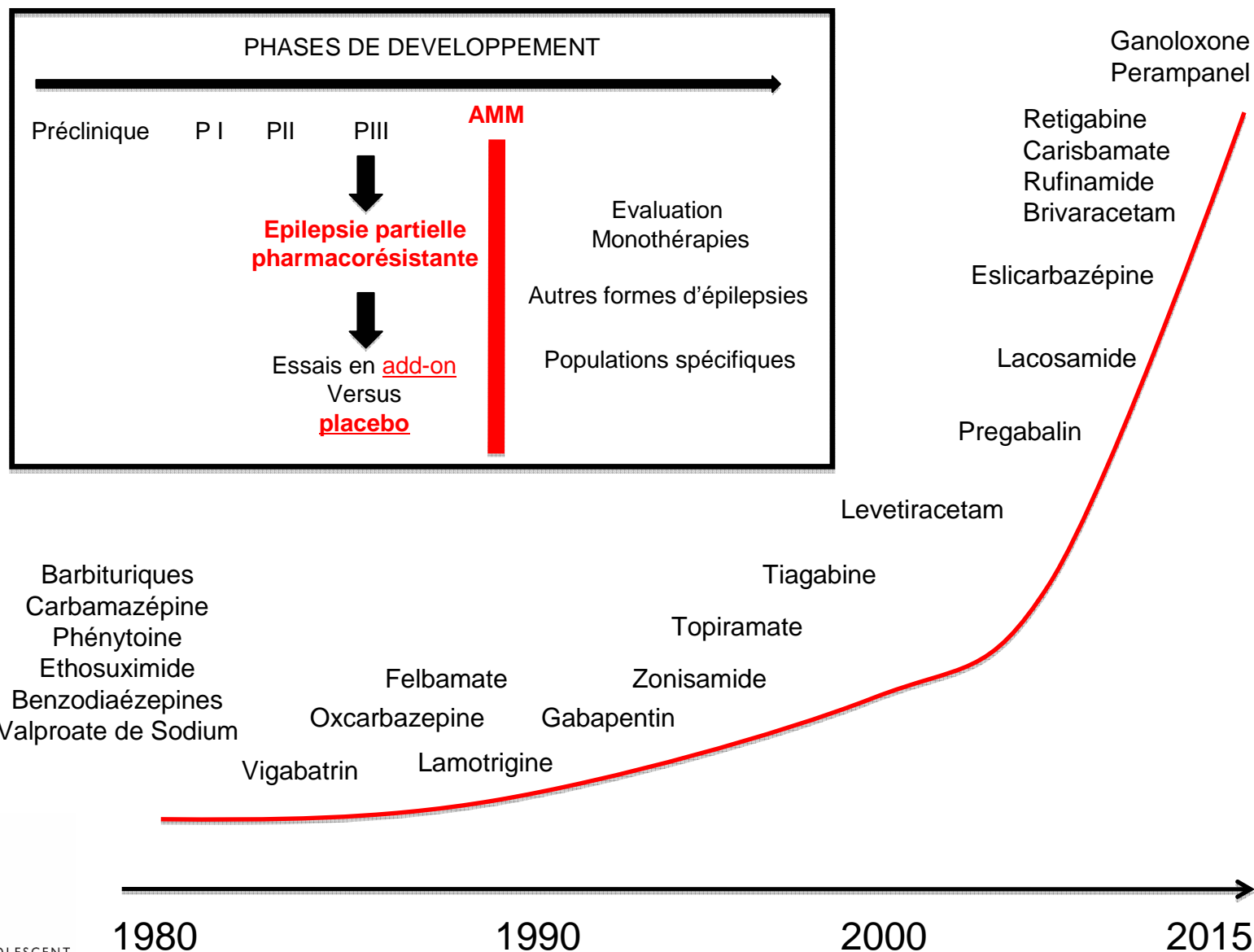
Impact de l'âge

LOCF

Evolution dans le temps

Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions



# Revue systématique

MEDLINE/Pubmed/Web of Science = 3243



RCTs sélectionnés pour analyse détaillée = 258



RCTs incluables = 63

(adultes, AE en add-on dans l'épilepsie partielle pharmacorésistante, efficacité = objectif primaire)

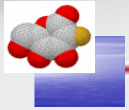
## - Impact des caractéristiques des patients

- Age, sexe, nombre d'AEs, durée épilepsie, fréquence des crises

## - Impact des caractéristiques des essais

- Durée de chaque phases, date de réalisation
- Période d'évaluation du critère primaire
- Définition du critère primaire

## - Méta-analyse prenant en compte les facteurs significatifs



Choix de l'AE ?

Méthodes

Impact de l'âge

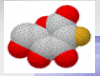
LOCF

Evolution dans le temps

Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions

# 63 RCTs évaluant 20 AEs



Choix de l'AE ?

## Méthodes

Impact de l'âge

LOCF

Evolution dans le temps

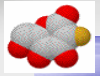
Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions

Drug	# RCTs			# Patients		Evaluated doses (mg/day)	Duration (weeks)			Sex ratio (% male)	Baseline seizure frequency (median)	Duration of epilepsy	Number of other AEDs	
	Total	Design	CO	AED	PCB		Baseline	AED	Titration					
BRIVARACETAM	2	2	-	259	106	5:20:50:150	4	7-10	0-3	49	-	-	1 to 2	
CARISBAMATE	1	1	-	428	109	100:300:600:1200	8	16	4	48	10	22	1 to 3	
DIVALPROEX	1	1	-	77	70	90 mg/kg/d	16	16	8	41	16	19	1 to 2	
ESLICARBAZEPINE	3	3	-	760	290	400:800:1200	8	14	2	40**	8**	23	1 to 4	
GABAPENTIN	6	6	-	686	378	600:900:1200:1800	12	12-14	0-3	48	11	20.6**	1 to 3	
LACOSAMIDE	2	2	-	643	260	200:400:600	8	16-18	4-6	49	12	23	1 to 3	
LAMOTRIGINE	9	1	8	331	267	200-500	4	12	8-24	-	40	12**	21**	1 to 3
LAMOTRIGINE-XR	1	1	-	121	122	50:200:300:400:500	8	19	7	48	8	22	1 to 2	
LEVETIRACETAM	5	4	1	639	359	1000:2000:3000	6	12	16	2-4	49	8	19**	1 to 3
LEVETIRACETAM-XR	1	1	-	79	75	1000	8	12	0	63	-	15	1 to 4	
LOSIGAMONE	2	2	-	278	189	1200:1500	8	8-12	0-3	49	9**	22	1 to 3	
OXCARBAZEPINE	1	1	-	521	178	600:1200:2400	8	28	2	49	10	-	1 to 3	
PREGABALIN	5	5	-	1148	427	50:150:300:600	6	8	12	0-6	50	10**	23	1 to 3
REMACEMIDE	2	2	-	386	126	300:600:800:1200	8	14-15	4-7	48	13	-	1 to 4	
RETIGABINE	3	3	-	817	427	600:900:1200	8	16-18	4-6	49	-	22	1 to 3	
RUFINAMIDE	1	1	-	156	157	3200	8	18	4	44	9	-	1 to 3	
TIAGABINE	3	3	-	494	276	16:32:66	8	12	16-22	0	47	9	23**	1 to 3
TOPIRAMATE	9	9	-	812	417	200:300:400:600:800:1000	4	12	11-18	3-10	63	10**	16**	1 to 4
VIGABATRIN	3	3	-	280	188	1000:3000:6000	8	16-36	0-4	48	13	21**	1 to 2	
ZONISAMIDE	4	4	-	498	347	100:300:400:500	4	12	12-24	1-4	55	10	22**	1 to 4
ALL AEDS	63	54	9	9313	4763	-	-	-	-	-	-	-	-	

\*\* data not available in all RCTs

# Age et réponse au placebo



Choix de l'AE ?

Méthodes

**Impact de l'âge**

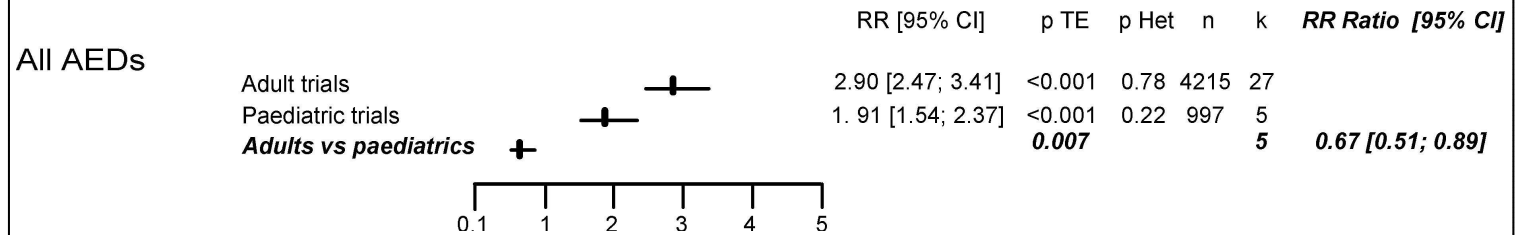
LOCF

Evolution dans le temps

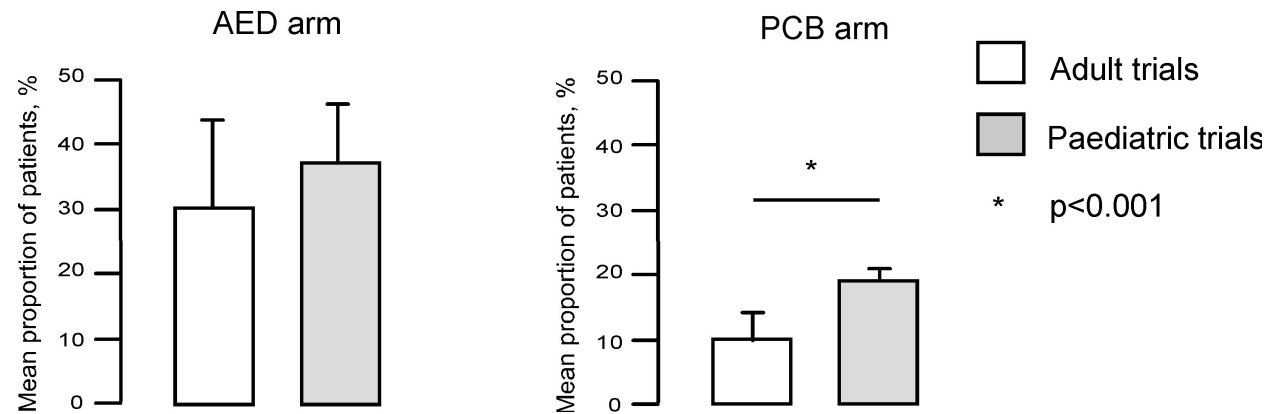
Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions

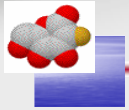
## Risque relatif du TR50 AE versus placebo



## TR50 pour l'AE et pour le placebo



# Last Observation Carried Forward



Choix de l'AE ?

Méthodes

Impact de l'âge

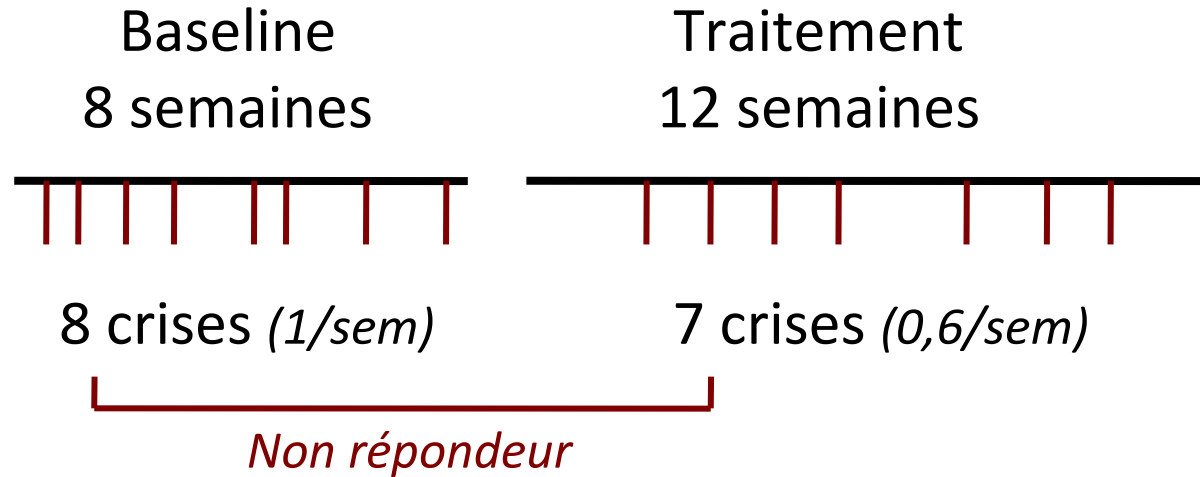
**LOCF**

Evolution dans le temps

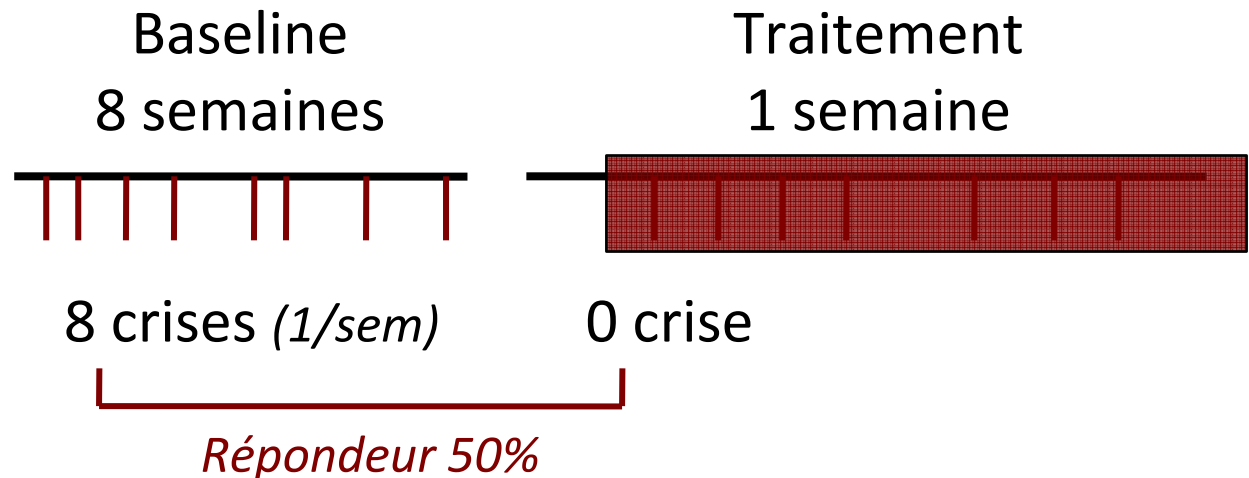
Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions

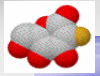
**Situation 1**  
*completer*



**Situation 2**  
*Sortie après 1 semaine pour effets secondaires*



# Impact du LOCF



Choix de l'AE ?

Méthodes

Impact de l'âge

**LOCF**

Evolution dans le temps

Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions

		Mean 50% responder rate	
		AED	PCB
<b>21 RCTs</b> <b>6 AEDs</b>	LOCF	34.4 +/- 9.8	11.5 +/- 5.4
	Completers	28.9 +/- 7.2	10.4 +/- 5.1
	Ratio LOCF/Completers	1.18 +/- 0.14	1.11 +/- 0.15
	p value (Wilcoxon test)	<0.001	0.001

		Mean RR 50% responder**	Mean RD 50% responder
<b>21 RCTs</b> <b>6 AEDs</b>	LOCF	3.53 +/- 2.3	22.5 +/- 9.7
	Completers	3.29 +/- 2.02	18 +/- 7.3
	Ratio LOCF/Completers	1.08 +/- 0.14	1.23 +/- 0.2
	p value (Wilcoxon test)	0.061	<0.001

- **TR50 plus important en LOCF qu'en completers**
  - Différence plus importante pour l'AE que pour le placebo
  - LOCF surestime le risque relatif du TR50
  - Surestimation corrélée à la fréquence des effets indésirables

# Evolution avec le temps



Choix de l'AE ?

Méthodes

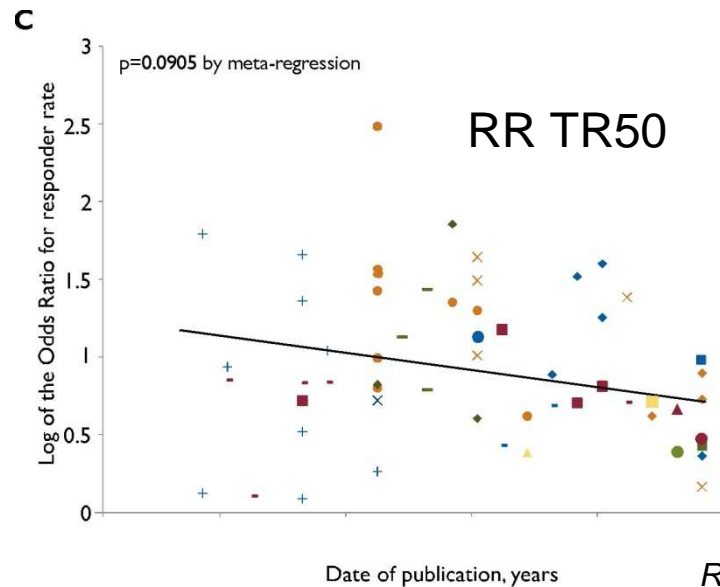
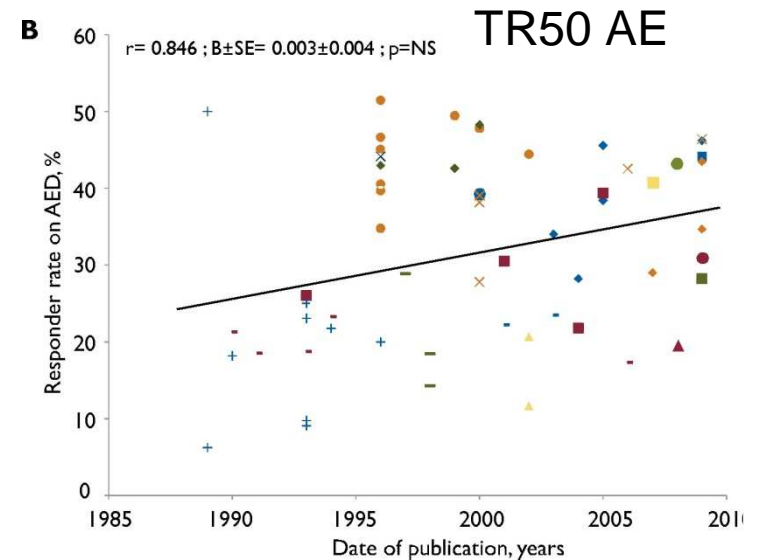
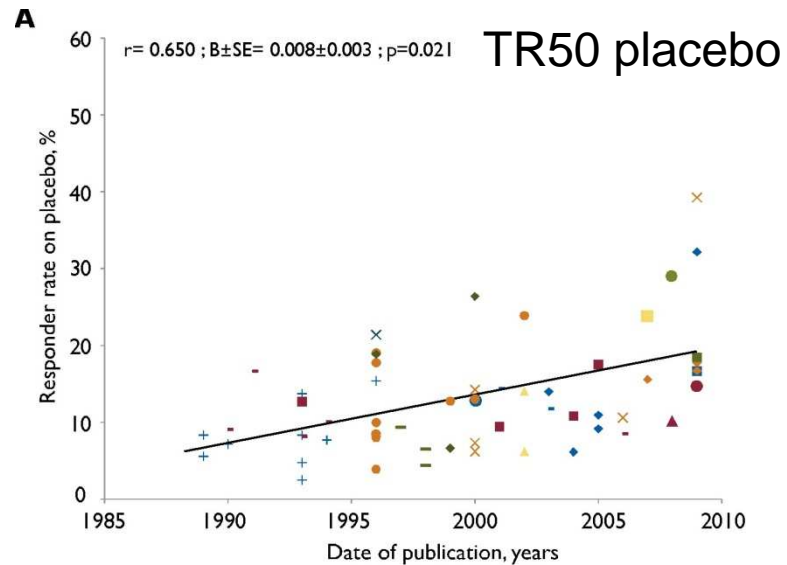
Impact de l'âge

LOCF

## Evolution dans le temps

Comparaison de l'efficacité des AEs

Conclusions



Rheims et al. Epilepsia 2011



# Evaluation de l'efficacité des AEs



Choix de l'AE ?

Méthodes

Impact de l'âge

LOCF

Evolution dans le temps

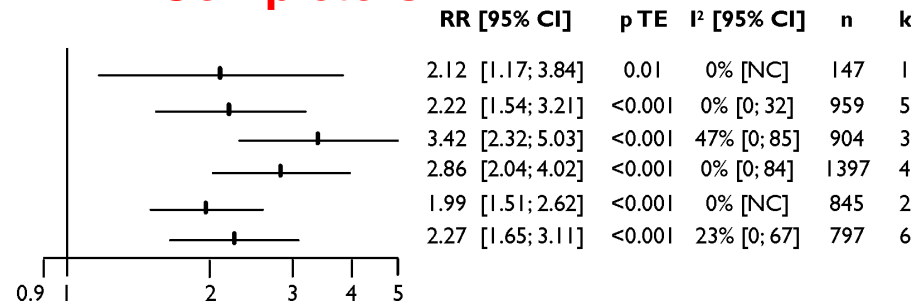
**Comparaison de l'efficacité des AEs**

Conclusions

A. Responder rate (all doses)

## Completers

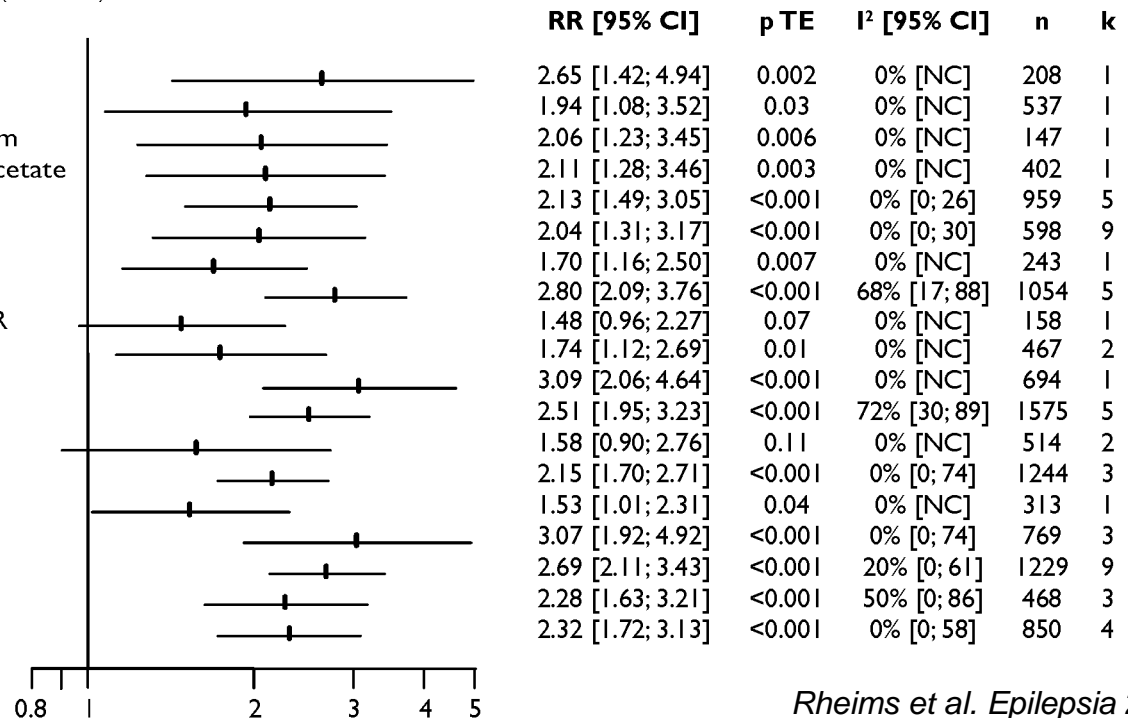
Divalproex sodium  
Gabapentin  
Levetiracetam  
Pregabalin  
Retigabine  
Topiramate



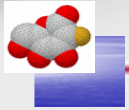
A. Responder rate (all doses)

## LOCF

Brivaracetam  
Carisbamate  
Divalproex sodium  
Eslicarbazepine acetate  
Gabapentin  
Lamotrigine  
Lamotrigine-XR  
Levetiracetam  
Levetiracetam-XR  
Losigamone  
Oxcarbazepine  
Pregabalin  
Remacemide  
Retigabine  
Rufinamide  
Tiagabine  
Topiramate  
Vigabatrin  
Zonisamide



# Conclusions



Choix de l'AE ?

Méthodes

Impact de l'âge

LOCF

Evolution dans le temps

Comparaison de l'efficacité des AEs

**Conclusions**

- **Augmentation exponentielle du nombre d'AE en add-on**
- **Aucune comparaison directe de leur efficacité**
- **De nombreux biais limitent les comparaisons indirectes**
  - Dépendance à l'âge de la réponse au placebo
  - Impact de la période TT sur la régression à la moyenne
  - LOCF surestime la réponse si taux de sorties élevé
  - Augmentation de la réponse avec le temps
  - Manque de puissance
- **Aucune différence entre ces 20 molécules?**
- **Nécessité de nouveaux standards** (*design et publication*)

