



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2016

Médicament	acétate d'eslicarbazépine (Aptiom) en comprimés
Indication	Le traitement d'appoint des crises partielles chez les patients dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par un traitement classique.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Sunovion Pharmaceuticals Canada inc.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a préparé le présent rapport d'examen. Outre des membres du personnel de l'ACMTS, l'équipe d'examen comprend un clinicien expert en neurologie qui a offert conseils et observations sur l'exécution de l'examen et l'interprétation des constatations.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM – numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'épilepsie est un trouble neurologique chronique caractérisé par des crises épileptiques récurrentes. Les crises se classent en deux catégories générales : les crises partielles (CP) et les crises généralisées. Le traitement a pour but de maîtriser les crises tout en évitant des effets indésirables et en maintenant ou améliorant la qualité de vie. En règle générale, le premier antiépileptique prescrit est efficace chez 50 % des patients présentant des CP, alors que l'association de deux ou trois antiépileptiques est nécessaire pour 20 % des patients aux prises avec des CP. Les 30 % restants, considérés comme étant réfractaires à la pharmacothérapie, sont des candidats potentiels à la chirurgie. Dans l'attente de l'opération ou dans l'éventualité où le patient n'est pas un candidat à la chirurgie, la seule option consiste à poursuivre le traitement médical par des antiépileptiques. Les antiépileptiques efficaces dans la prise en charge de l'épilepsie réfractaire ne sont pas légion. L'acétate d'eslicarbazépine (ESL) est un antiépileptique à dose unique quotidienne offert en comprimés indiqué dans le traitement d'appoint des crises partielles chez l'adulte dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par le traitement usuel.

Indication à l'étude
Le traitement d'appoint des crises partielles chez les patients dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par le traitement usuel.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'ESL à une dose allant de 800 mg à 1 200 mg par jour dans le traitement d'appoint des crises partielles chez l'adulte dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée par le traitement usuel.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen méthodique porte sur 4 essais cliniques multicentriques de phase 3, à double insu, en groupes parallèles, randomisés, évaluant la supériorité du médicament sur le placebo, qui satisfont ses critères d'inclusion. Les participants des études 301 (N = 402), 302 (N = 395), 303 (N = 253) et 304 (N = 653) sont des patients aux prises avec des crises partielles non jugulées par le traitement antiépileptique se composant d'un à trois médicaments, évoluant en crises généralisées dans certains cas. Ils sont répartis au hasard dans trois groupes : le placebo, l'ESL à raison de 800 mg et l'ESL à raison de 1 200 mg, tous administrés une fois par jour. Les études 301 et 302 comptent également un groupe traité par l'ESL à la dose de 400 mg (les résultats dans ce groupe ne sont pas présentés ici). Tout au long des études 301, 302 et 303, les participants sont soumis à un traitement antiépileptique de fond fixe, alors que l'étude 304 autorise le recours à une benzodiazépine comme médicament de secours et la modification de la dose de la carbamazépine et de la phénytoïne au début de la période à double insu. Dans toutes les études, la période de traitement à double insu comprend une première phase d'adaptation posologique de 2 semaines et une seconde phase de traitement d'entretien de 12 semaines. Les études 301, 303 et 304 prévoient en outre une période d'arrêt progressif après la

phase de traitement d'entretien. Les patients toujours présents au terme des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ont eu la possibilité d'être admis à la prolongation d'un an en mode ouvert, l'essai OLE. La fréquence des crises épileptiques dans la période d'entretien de 12 semaines, standardisée à la fréquence en 4 semaines, est le principal paramètre d'intérêt des quatre études.

L'une des limites des études 301, 302 et 303 tient au choix d'un journal d'incidents plutôt que d'un journal quotidien pour consigner les crises épileptiques, d'où la difficulté de savoir si l'absence d'entrées correspond à l'absence de crises. Santé Canada ne considère pas l'étude 303 comme une étude pivot, car elle est entachée de manquements aux principes des bonnes pratiques cliniques en ce qui a trait notamment au déroulement de l'étude, au recrutement de patients soumis à la randomisation, à l'absence de documentation source pour vérifier la consignation des données et au fait de ne pas avoir assuré la sécurité des patients. En outre, les preuves disponibles sont de portée limitée en raison de l'absence d'essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité relatives de l'ESL comparativement à d'autres antiépileptiques employés dans cette indication (crises partielles réfractaires), en particulier le lacosamide et le pérampanel, et de la brièveté des essais cliniques, d'où l'impossibilité d'évaluer la durabilité de l'effet ou l'innocuité à long terme, quoique les données issues de l'essai clinique OLE d'un an étaient disponibles.

Efficacité

La proportion de patients traités par l'ESL qui ne subissent pas de crises pendant la phase d'entretien des essais cliniques va de 2,0 % à 8,2 %. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'ESL et le placebo sur ce plan, sauf pour ce qui est d'une comparaison dans une étude (ESL à la dose de 1 200 mg comparativement au placebo dans l'étude 301; $P = 0,042$). Vu que les études ne sont pas conçues et n'ont pas la puissance suffisante pour détecter des différences sous cet angle, les constatations ne sont pas concluantes.

La principale analyse de l'efficacité portant sur la fréquence des crises par période de 4 semaines durant la phase du traitement d'entretien démontre que, dans les quatre essais cliniques, l'ESL à raison de 800 mg et de 1 200 mg réduit cette fréquence dans une mesure statistiquement significative comparativement au placebo; seule exception à ce constat, la comparaison entre ESL à la dose de 800 mg et le placebo dans l'étude 304. La différence moyenne par les moindres carrés entre ESL et placebo va de 1,6 à 2,7 crises en 4 semaines dans les groupes de l'ESL à la dose de 800 mg et de 1,9 à 2,8 crises dans les groupes de l'ESL à la dose de 1 200 mg. Le traitement par l'ESL semble être bénéfique également dans le sous-groupe de patients présentant des crises partielles complexes, les différences franchissant le seuil de la signification statistique pour l'ESL à la dose de 1 200 mg.

Le clinicien expert affirme que la proportion de personnes répondant au traitement, c'est-à-dire la proportion de patients jouissant d'une réduction minimale de 50 % des crises, est un paramètre plus utile dans la pratique clinique que la fréquence des crises standardisée. À ce sujet, environ 30 % à 40 % des patients voient leurs crises diminuer de 50 % ou plus, quoique la différence entre l'ESL à la dose de 800 mg et le placebo ne soit pas statistiquement significative dans les études. Le nombre de patients à traiter pour obtenir un résultat favorable sur ce plan est de 8 pour ce qui est de l'ESL à la dose de 800 mg et varie de 5 à 7 pour ce qui est de l'ESL à raison de 1 200 mg.

Les groupes de patients qui ont communiqué des observations à propos de l'examen du médicament jugent importante la question des répercussions des crises épileptiques et des effets indésirables de la pharmacothérapie sur la qualité de vie, les activités de la vie quotidienne et l'autonomie. Notons cependant l'absence de différences statistiquement significatives entre ESL et placebo quant au score

global au questionnaire à 31 items Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31), au questionnaire Seizure Severity (SSQ) et au score d'amélioration globale selon le Clinical Global Impression (CGI). Pour la majorité des patients, il n'y a pas de changement ou seulement une amélioration minimale selon l'évaluation CGI. L'on ne sait pas vraiment pourquoi la diminution de la fréquence des crises grâce à l'ESL ne se traduit pas par une amélioration de la qualité de vie liée à la santé mesurée par un instrument conçu pour la maladie comme le QOLIE-31 ou ne transparait pas dans des aspects rapportés par les patients, quoique l'incidence plus élevée d'effets indésirables dans les groupes traités par l'ESL en soit l'un des motifs peut-être.

Les autres paramètres d'intérêt pour ce qui est de l'efficacité sont la variation de la fréquence des crises standardisée, le délai de maîtrise des crises, l'adhésion au traitement et l'utilisation de ressources sanitaires. La variation moyenne de la fréquence des crises standardisée par rapport à la valeur initiale va de 21 % à 35 % avec l'ESL, sans différences apparentes entre les doses, quoiqu'aucune comparaison statistique ne soit mentionnée. Le délai médian de maîtrise des crises, plus précisément de réduction minimale de 50 % des crises, mesuré seulement dans l'étude 304, est de 24,5 jours dans tous les groupes. L'observance thérapeutique est excellente (plus de 96 %) dans tous les essais cliniques. Enfin, il n'y a pas de données sur l'utilisation de ressources sanitaires.

En l'absence de comparaison directe, il est difficile d'évaluer les avantages et les risques relatifs de l'ESL et d'autres antiépileptiques dans l'indication en question. À ce titre, la comparaison avec le lacosamide et avec le pérampantel est particulièrement pertinente, les trois antiépileptiques étant d'usage autorisé dans cette même indication. La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant compare l'ESL au pérampantel et au lacosamide sur les plans de l'efficacité et de la tolérabilité. Elle révèle que les trois antiépileptiques sont plus efficaces que le placebo sous l'angle de la proportion de personnes répondant au traitement; toutefois, il n'y a pas de différences remarquables entre les comparateurs. La précision de l'estimation indirecte de l'effet d'ESL comparativement à celui d'autres traitements de référence est faible; donc, l'incertitude persiste quant à l'efficacité comparative de ces trois médicaments.

Effets néfastes

Deux personnes des groupes du placebo sont décédées, l'une d'hypothermie, l'autre d'insuffisance respiratoire. Un patient randomisé dans un groupe de l'ESL à la dose de 800 mg est mort des suites de l'état de mal épileptique alors qu'il était traité par l'ESL à la dose de 400 mg durant la phase d'adaptation posologique. Les décès causés par l'hypothermie et l'état de mal épileptique sont vraisemblablement des cas de mort subite et inattendue liée à l'épilepsie.

La proportion de patients subissant un incident indésirable survenant durant le traitement varie de 50 % à 83 % dans les groupes de l'ESL, et il y a une relation avec la dose apparemment, bien qu'aucune analyse statistique en bonne et due forme ne soit rapportée. Les incidents indésirables survenant le plus couramment durant le traitement relèvent du système nerveux central : étourdissements, céphalée et somnolence. C'est dans le groupe de l'ESL à la dose de 800 mg que l'incidence des événements indésirables graves est la plus grande; il s'agit de vertiges, d'hyponatrémie et de vomissements. Les incidents indésirables graves associés à l'ESL à raison de 1 200 mg sont les vertiges, l'exanthème, les étourdissements et le syndrome cérébelleux. La proportion de patients mettant un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables va de 8 % à 19 % dans les groupes de l'ESL à la dose de 800 mg, de 11 % à 26 % dans les groupes de l'ESL à la dose de 1 200 mg et de 3 % à 8 % dans les groupes du placebo. Les étourdissements, les nausées et les vomissements sont les motifs de ces abandons. Le trouble cognitif, incident indésirable d'importance clinique aux yeux des groupes de patients, est rare.

Les effets néfastes notables relevés par le clinicien expert sont l'hyponatrémie, les réactions allergiques, les réactions cutanées et la neutropénie. Aucun cas de réaction allergique avec l'ESL n'est rapporté, mais le médicament, aux deux doses, est associé à de l'hyponatrémie, notamment deux cas graves dans des groupes de l'ESL à la dose de 800 mg. L'ESL et la carbamazépine appartiennent à la même classe de médicaments, et la carbamazépine peut donner lieu à des incidents indésirables cutanés graves, en particulier chez les porteurs d'une protéine HLA précise. Bien qu'aucun cas d'épidermolyse bulleuse toxique ou de syndrome de Stevens-Johnson n'ait été rapporté dans les ECR examinés ici, il y a eu des cas de réaction cutanée. Un patient traité par l'ESL à la dose de 800 mg et trois patients traités par l'ESL à la dose de 1 200 mg ont présenté un exanthème, considéré pour l'un de ces patients (ESL 1 200 mg) comme un incident indésirable grave. En outre, 15 patients traités par l'ESL ont présenté une éruption cutanée. Un patient traité par l'ESL à la dose de 800 mg a présenté une angéite nécrosante leucocytoclasique; chez ce patient, le dépistage de la protéine HLA est négatif.

Enfin, la métaanalyse en réseau du fabricant ne détecte pas de différences statistiquement significatives entre l'ESL, le lacosamide et le pérampanel quant aux incidents indésirables survenant durant le traitement, aux abandons pour cause d'effets indésirables et aux incidents indésirables graves; cependant, les intervalles de crédibilité à 95 % dans les comparaisons entre l'ESL et les autres médicaments sont vastes, laissant entrevoir un haut degré d'incertitude sur ces plans.

Autres considérations

En avril 2011, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a recommandé l'inscription du lacosamide (Vimpat) sur les listes de médicaments assurés dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles conformément aux critères que voici :

- Le patient est sous les soins d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'épilepsie.
- Le patient est traité déjà par deux antiépileptiques ou plus.
- Les autres antiépileptiques sont inefficaces ou contraindiqués.

En septembre 2013, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a recommandé l'inscription du pérampanel (Fycompa) sur les listes de médicaments assurés en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles chez le patient dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par le traitement classique conformément aux critères que voici :

- Le patient est sous les soins d'un médecin spécialiste du traitement de l'épilepsie.
- Le patient est traité déjà par deux antiépileptiques ou plus.
- Les antiépileptiques moins coûteux sont inefficaces ou contraindiqués.

Contrairement à la carbamazépine, l'ESL n'est pas un puissant inducteur du cytochrome P450, il est donc moins enclin qu'elle à provoquer des interactions médicamenteuses.

Conclusion

Dans quatre ECR dont les participants sont aux prises avec des crises partielles réfractaires au traitement comprenant d'un à trois antiépileptiques, l'ESL à la dose de 800 mg comme à la dose de 1 200 mg exerce un effet statistiquement significatif, par comparaison avec le placebo, sur deux aspects majeurs : la fréquence des crises épileptiques par période de quatre semaines et la proportion de patients jouissant d'une réduction de 50 % de leurs crises. Une petite proportion de patients traités par l'ESL voit ses crises disparaître, mais les essais cliniques n'ont pas un échantillon de taille suffisante pour évaluer ce paramètre de manière concluante. Il n'y a pas de différence entre l'ESL et le placebo pour ce qui est de la qualité de vie liée à la santé. Selon toute apparence, l'ESL est tout aussi efficace à la dose de 800 mg

qu'à la dose de 1 200 mg, quoique les essais cliniques ne soient pas conçus pour détecter des différences entre les doses. Par ailleurs, il y a semble-t-il une hausse proportionnelle à la dose des incidents indésirables survenant durant le traitement et des abandons pour cause d'effets indésirables, ceux-ci étant plus nombreux à la dose de 1 200 mg qu'à la dose de 800 mg. Les incidents indésirables survenant durant le traitement par l'ESL relèvent du système nerveux central : étourdissements, somnolence et céphalée. L'on dénombre trois décès dans les essais cliniques, dont deux cas de mort subite inattendue liée à l'épilepsie. Notons l'absence de données issues de la comparaison entre l'ESL et d'autres antiépileptiques dans l'indication des crises partielles réfractaires. La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant indique que l'ESL, le pérampanel et le lacosamide sont de même efficacité, quoique l'incertitude persiste à ce sujet en raison de la grande imprécision dans l'estimation des effets indirects.

SOMMAIRE DU PCEM SUR APTIOM

	Étude 301			Étude 302			Étude 303			Étude 304		
	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL
Proportion de patients bénéficiant d'une réduction de 100 % des crises, MP												
N	98	98	102	100	97	100	84	77	84	200	183	212
n (%)	4 (4,1)	8 (8,2)	2 (2,0)	3 (3,0)	5 (5,2)	2 (2,0)	4 (4,8)	3 (3,9)	1 (1,2)	4 (2,0)	4 (2,2)	2 (0,9)
Valeur P c. PL	0,372	0,042	-	0,556	0,16	-	0,185	0,263	-	0,336	0,235	-
RR ^a	2,1	4,2	-	1,5	2,6	-	4,0	3,3	-	2,1	2,3	-
IC à 95 % ^a	0,4 à 11,1	0,9 à 19,1	-	0,3 à 8,8	0,5 à 13,0	-	0,5 à 35,0	0,3 à 30,8	-	0,4 à 11,4	0,4 à 12,5	-
Fréquence des crises épileptiques par période de 4 semaines, MP												
N	94	94	99	88	85	99	80	69	79	200	184	212
Moyenne MC	5,7	5,4	7,6	7,1	7,0	9,8	5,7	5,5	7,3	6,5	6,0	7,9
IC à 95 %	4,9 à 6,5	4,6 à 6,1	6,8 à 8,6	6,2 à 8,2	6,0 à 8,1	8,7 à 11,1	4,9 à 6,7	4,6 à 6,5	6,3 à 8,5	5,8 à 7,4	5,3 à 6,8	7,0 à 8,9
DM MC c. PL	-1,9	-2,2	-	-2,7	-2,8	-	-1,6	-1,9	-	-1,4	-1,9	-
Valeur P c. PL	0,0028	0,0003	-	0,002	0,001	-	0,048	0,021	-	0,058	0,004	-
Proportion de patients jouissant d'une réduction ≥ 50 % des crises, MP												
N	98	98	102	100	97	100	84	77	84	200	183	212
n (%)	33 (33,7)	42 (42,9)	20 (19,6)	32 (32,0)	34 (35,1)	18 (18,0)	29 (34,5)	29 (37,7)	19 (22,6)	61 (30,5)	78 (42,6)	49 (23,1)
RR ^a	1,7	2,2	-	1,8	1,9	-	1,5	1,7	-	1,3	1,8	-
IC à 95 % ^a	1,1 à 2,8	1,4 à 3,4	-	1,1 à 3,0	1,2 à 3,2	-	0,9 à 2,5	1,0 à 2,7	-	1,0 à 1,8	1,4 à 2,5	-
Valeur P c. PL	0,0246	0,0004	-	0,005	< 0,001	-	0,106	0,02	-	0,068	< 0,001	-
Impression clinique globale, n (%)^b												
N	98	98	102	NR	NR	NR	NR	NR	NR	215	205	220
Grande amélioration	25 (26)	23 (24)	21 (21)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	56 (28)	59 (30)	35 (17)
Amélioration minime	31 (32)	29 (30)	34 (33)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	64 (31)	54 (28)	66 (31)
Pas de changement	28 (29)	26 (27)	32 (31)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	60 (29)	53 (27)	83 (39)
Patients subissant > 0 incident indésirable survenant durant le traitement												
n (%)	49 (50)	62 (61)	32 (31)	84 (83)	78 (80)	68 (68)	45 (53)	49 (61)	34 (39)	145 (67)	163 (78)	125 (56)
Patients subissant > 0 incident indésirable grave												
n (%)	4 (4)	6 (6)	4 (4)	6 (6)	2 (2)	0	0	1 (1)	0	14 (7)	3 (1)	7 (3)
Abandons pour cause d'effets indésirables												
n (%)	9 (9)	20 (20)	4 (4)	19 (19)	26 (27)	3 (3)	7 (8)	9 (11)	6 (7)	26 (12)	54 (26)	18 (8)

SOMMAIRE DU PCEM SUR APTIOM

	Étude 301			Étude 302			Étude 303			Étude 304		
	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL	ESL 800 mg	ESL 1 200 mg	PL
Décès												
n (%)	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Effets néfastes notables, n (%)												
Hyponatrémie	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)	0	0	1 (1)	0	4 (2)	7 (3)	0
Neutropénie	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
Exanthème	1 (1)	3 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Éruption cutanée	0	2 (2)	1 (1)	0	3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0	3 (1)	4 (2)	2 (1)
Angéite nécrosante leucocytoclasique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (< 1)	0	0