

## Ontozry® (Cénobamate) : un nouveau traitement de l'épilepsie focale chez l'adulte

*Ontozry® (Cénobamate): a new treatment for focal epilepsy in adults*

CAMBIER A. et LEGROS B.

Service de Neurologie, H.U.B - Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le Cénobamate est un nouveau traitement approuvé chez l'adulte pour le traitement de l'épilepsie focale non contrôlée adéquatement avec au moins deux (trois en Belgique) autres traitements anticonvulsivants. Il agit par un double mécanisme d'action, pré et post-synaptique. Le but de cet article est de discuter de la pharmacologie, de l'efficacité et de la tolérance du Cénobamate.

**Matériel et Méthodes :** Une recherche dans la base de données PubMed a été réalisée entre janvier 2019 et novembre 2022 avec le mot-clé MESH Cénobamate.

**Résultats :** Le Cénobamate a montré une diminution significative de la fréquence des crises, comparé au placebo et ce, quelle que soit la fréquence initiale des crises, le nombre de médicaments anticonvulsivants pris concomitamment ou la durée préalable de l'épilepsie. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont de la somnolence, des vertiges, de la fatigue et des céphalées. Des interactions médicamenteuses existent notamment avec les autres traitements anticonvulsivants et les contraceptifs oraux.

**Conclusion :** Le Cénobamate est une bonne option thérapeutique dans le traitement de l'épilepsie focale chez les patients non contrôlés après un échec de deux traitements anticonvulsivants. Il présente un bon profil de tolérance avec peu d'effets secondaires graves.

Rev Med Brux; 44 : 228-231

Doi : 10.30637/2023.23-002

**Mots-clés :** épilepsie, Cénobamate, épilepsie pharmacorésistante, médicaments anticonvulsivants

### ABSTRACT

**Introduction:** Cenobamate is a new anticonvulsant treatment, approved for the treatment of focal epilepsy in adults not adequately controlled with at least two (three in Belgium) other anticonvulsant treatments. It has a dual mode of action, pre- and post-synaptic. The aim of this article is to discuss the pharmacology, efficacy, and tolerability of Cenobamate.

**Method:** Articles were searched in PubMed database between January 2019 and November 2022 using the keyword MESH Cenobamate.

**Results:** Cenobamate has shown a reduction in seizure frequency, compared to placebo, regardless of the initial seizure frequency, the number of other anticonvulsant therapies taken concomitantly or the duration of the epilepsy. The most common side effects are drowsiness, dizziness, fatigue, and headache. Drug interactions have been reported with other anticonvulsant drugs and with oral contraception.

**Conclusions:** Cenobamate seems to be a good therapeutic option for the treatment of focal epilepsy in uncontrolled patients. It has a good tolerance profile with few serious side effects.

Rev Med Brux; 44: 228-231

Doi: 10.30637/2023.23-002

**Key words:** epilepsy, cenobamate, drug-resistant epilepsy, anti-seizure medications

### INTRODUCTION

L'épilepsie est une des pathologies du système nerveux central la plus commune avec une prévalence de +/- 0,76 % dans le monde<sup>1</sup>.

Un des objectifs principaux du traitement de l'épilepsie est la disparition des crises d'épilepsie. Cependant, plus d'un tiers des patients avec une épilepsie ont des crises incontrôlées malgré un traitement anti-

convulsivant bien mené et nécessiteront d'autres traitements additionnels<sup>2</sup>. L'Ontozry® (Cénobamate) est un nouveau traitement indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie focale chez l'adulte, chez des patients non contrôlés adéquatement avec au moins deux (trois en Belgique) autres traitements anticonvulsivants.

Le Cénobamate a un double mécanisme d'action modifiant à la fois l'excitabilité et l'inhibition neuronale. Premièrement, il agit comme modulateur allostérique positif sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> synaptiques et extrasynaptiques et augmente ainsi la neurotransmission inhibitrice dans le cerveau. Deuxièmement, il bloque préférentiellement les courants sodiques persistants des canaux sodiques voltages dépendants et augmente l'état inactivé de ces canaux<sup>3</sup>.

Cet article a comme but de discuter de la pharmacologie, de l'efficacité et de la tolérance du Cénobamate, ainsi que de son utilisation en pratique clinique.

## MÉTHODES

Nous avons effectué une recherche parmi les articles de PubMed publiés entre janvier 2019 et novembre 2022 en utilisant le mot-clé MESH «Cénobamate». Nous avons retenu les essais cliniques et les études randomisées contrôlées écrites en français ou en anglais. Un total de 13 études a été retenu.

## RÉSULTATS

### Pharmacocinétique

Le Cénobamate a comme effet d'inhiber le cytochrome CYP2C19, d'induire le cytochrome CYP2C8, d'induire ou d'inhiber les cytochromes CYP2B6 et 3A4. Ceci provoque, de ce fait, des interactions pharmacocinétiques avec d'autres traitements anti-convulsivants, ainsi qu'avec les traitements contraceptifs oraux<sup>4</sup>. Un second moyen de contraception est donc nécessaire en cas de prescription à une femme en âge de procréation. Il a peu d'effet sur la glycoprotéine P et les autres protéines transporteuses. Son temps de demi-vie est de 50 à 60 heures avec un *steady state* atteint après 14 jours<sup>4</sup>. Il est métabolisé par le foie et excrété au niveau rénal. Une diminution du dosage devrait être considérée lors d'une insuffisance hépatique et/ou rénale<sup>5</sup>.

### Efficacité

Une étude de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du Cénobamate à des doses croissantes (de 100 à 400 mg/j)<sup>6</sup>. Le pourcentage médian de changement de la fréquence des crises sur 28 jours étaient de -24 % pour le groupe placebo versus -35,5 % ( $p < 0,007$ ) pour le groupe 100 mg, -55,5 % ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe 200 mg et -55,0 % ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe 400 mg. On note une diminution de 92 % de la fréquence des crises focales avec généralisation secondaire avec une dose de 200 mg de Cénobamate versus 33 % dans le groupe contrôle<sup>6</sup>. Dans une étude post-hoc menée par Rosenfeld *et al.*, on note une réponse thérapeutique quelle que soit la fréquence initiale des crises, le nombre de médicaments anti-convulsivants pris concomitamment ou la durée préalable de l'épilepsie<sup>7</sup>.

## Tolérance

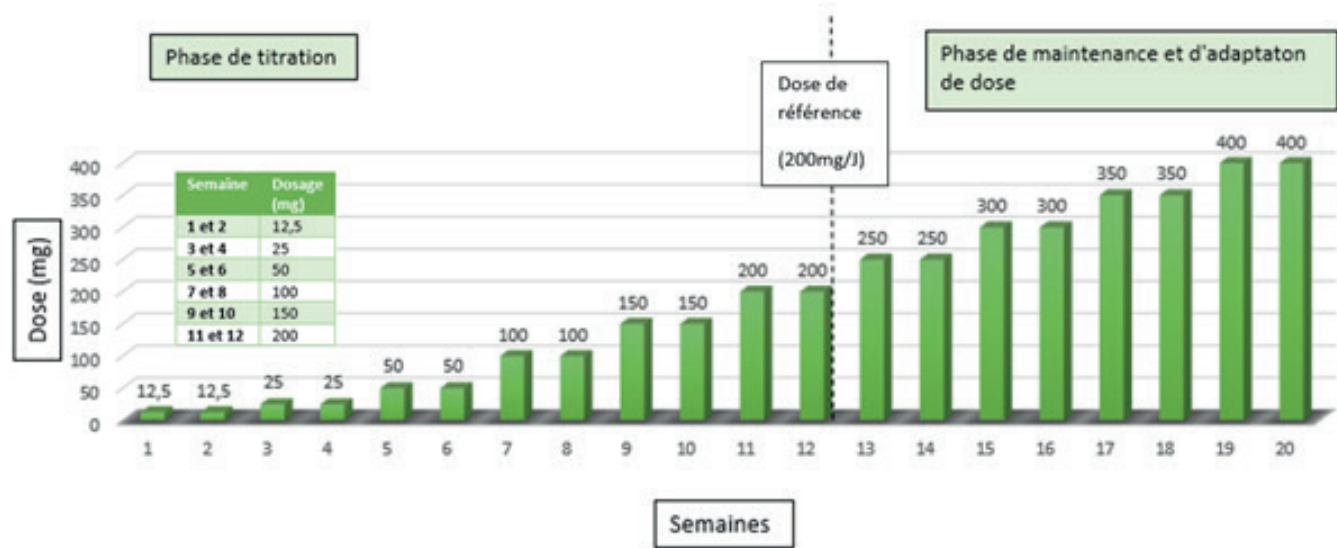
L'étude de phase II effectuée par Krauss *et al.* montre que l'incidence d'effets secondaires sévères liés au traitement était de 7 %, 10 %, 10 % et 16 % dans les groupes placebo, 100 mg, 200 mg et 400 mg de Cénobamate, respectivement. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont la somnolence, les vertiges, la fatigue et les céphalées<sup>6</sup>. Le traitement a été stoppé en raison d'effets secondaires dans 5 % des cas dans le groupe placebo, 10 % dans le groupe 100 mg, 14 % dans le groupe 200 mg et 20 % dans le groupe 400 mg. Aucun décès n'a eu lieu durant cette étude. On note un cas de réaction cutanée de type DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) non fatale (déjà mise en évidence également dans des études préalables) et associée à une titration rapide du Cénobamate. Dans ce contexte, une étude ouverte de phase III a été réalisée afin d'évaluer le risque de réaction cutanée grave en incluant un grand nombre de patients (1.339) et en utilisant une titration plus lente<sup>8</sup>. Il n'y a eu aucun cas de DRESS, ni d'autre réaction cutanée grave. Notons une étude de Sander *et al.* mettant en évidence un très bon taux de rétention du traitement, estimé à 80 % à 1 an et à 72 % à 2 ans suggérant une efficacité clinique associée à une bonne tolérance<sup>9</sup>. Actuellement, il n'y a pas de données cliniques concernant l'administration chez la femme enceinte ou allaitante.

## DISCUSSION

En pratique clinique, le Cénobamate se prend une fois par jour avec ou sans le repas. L'instauration se fait progressivement en commençant par une dose de 12,5 mg pendant 2 semaines pour arriver à une dose de 200 mg/j (figure). Le Cénobamate est disponible en 6 dosages pour effectuer une titration progressive. En Belgique, il est remboursé dans les crises d'épilepsie focales chez l'adulte après l'essai d'au moins 3 médicaments anticonvulsivants, en cas d'échec ou en cas d'effets secondaires significatifs. Compte tenu de l'induction ou de l'inhibition enzymatique provoquée par le Cénobamate, il faut être vigilant lors de l'association avec d'autres médicaments, notamment les autres traitements anticonvulsivants ou les traitements contraceptifs oraux. Certains experts préconisent de diminuer activement la dose de certains traitements anticonvulsivants concomitamment à l'instauration d'un traitement par Cénobamate (Clobazam, Lacosamide, Phénytoïne, Phénobarbital) ou de réduire les dosages lors de la survenue d'effets secondaires<sup>10</sup>.

## Figure

Schéma de titration recommandé du Cénobamate pour atteindre un dosage de 200 mg/j. Une dose maximale de 400 mg/j est autorisée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.

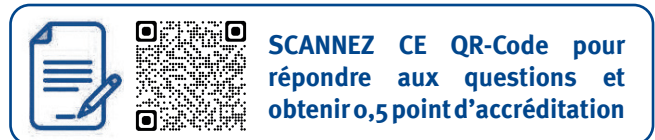


Adapté de Steinhoff *et al.*<sup>5</sup>

### CONCLUSION

Selon les études cliniques, le Cénobamate est une bonne option dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation pour les patients non contrôlés, après un échec de deux traitements anticonvulsivants. Il a un bon profil de tolérance. Les effets secondaires le plus souvent rapportés sont de la fatigue, des vertiges et des céphalées. Il faut cependant rester vigilant quant aux interactions médicamenteuses, notamment avec les autres traitements anticonvulsivants.

**Conflits d'intérêt :** Le Dr B. Legros est membre de l'*Advisory Board* d'Angelini Pharma



## BIBLIOGRAPHIE

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017;88(6):296-303.
2. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-86.
3. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cénobamate and Beyond. *CNS Drugs.* 2021;35(9):935-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
4. Roberti R, De Caro C, Iannone LF, Zaccara G, Lattanzi S, Russo E. Pharmacology of Cénobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug–Drug Interactions and Tolerability. *CNS Drugs.* 2021;35(6):609-18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>
5. Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratosa JM, Brandt C, Klein P, Toledo M *et al.* Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive Cénobamate for the treatment of focal epilepsy—expert opinion. *Epilepsy Behav.* 2021;123:108270. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108270>
6. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M *et al.* Safety and efficacy of adjunctive Cénobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(1):38-48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30399-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30399-0)
7. Aboumatar S, Biton V, Wechsler R, Ferrari L, Rosenfeld WE. Post hoc analysis of a phase 3 study for treatment of uncontrolled focal seizures: Adjunctive Cénobamate dose and seizure reduction by baseline seizure frequency. *Epilepsy Res.* [Internet] 2022;186(August):107014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107014>
8. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL *et al.* Cénobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia.* 2020;61(6):1099-108.
9. Sander JW, Rosenfeld WE, Halford JJ, Steinhoff BJ, Biton V, Toledo M. Long-term individual retention with Cénobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. *Epilepsia.* 2022;63(1):139-49.
10. Smith MC, Klein P, Krauss GL, Rashid S, Seiden LG, Stern JM *et al.* Dose Adjustment of Concomitant Antiseizure Medications During Cénobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations. *Neurol Ther.* 2022;11(4):1705-20.

Travail reçu le 3 janvier 2023; accepté dans sa version définitive le 17 janvier 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

**B. LEGROS**

HUB-Hôpital Erasme  
Service de Neurologie  
Route de Lennik, 808  
1070 Bruxelles

E-mail : [benjamin.legros@hubruxelles.be](mailto:benjamin.legros@hubruxelles.be)