



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Avril 2015

Médicament	Stiripentol (Diacomit) (capsules et poudre pour suspension, 250 mg et 500mg)
Indication	Stiripentol est indiqué en combinaison avec le clobazam et le valproate comme traitement auxiliaire pour les crises généralisées tonico-cloniques réfractaires chez les patients atteints du syndrome de Dravet et dont les crises ne sont pas maîtrisées avec la seule utilisation du clobazam et du valproate.
Demande inscription	Selon l'indication
Fabricant (s)	Laboratoires Biocodex

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'attention 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 de discernement ou de 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 de l'examen clinique

Introduction

L'épilepsie myoclonique sévère de la petite enfance (ESPE), également connue sous le nom de *syndrome de Dravet*, est une maladie rare dont l'incidence est de 1 pour 20 000 à 1 pour 40 000. Le syndrome de Dravet est une des formes d'épilepsie les plus résistantes aux médicaments. On estime de 10 à 20 les nouveaux cas de syndrome de Dravet diagnostiqués chaque année au Canada. Il s'agit d'une forme réfractaire d'épilepsie qui se caractérise par des crises généralisées cloniques ou tonico-cloniques, fébriles ou afebriles, prolongées se manifestant dès la première année de vie. L'arriération mentale et les troubles du comportement se manifestent généralement après l'âge de deux ans, et les crises nuisent au développement cognitif. Le syndrome de Dravet est associé à un faible développement psychomoteur et à un taux de mortalité élevé dès le plus jeune âge. Le diagnostic de ce syndrome repose principalement sur l'observation clinique des crises généralisées tonico-cloniques au cours de la première année de vie, l'apparition de convulsions myocloniques suivies d'ataxie, une déficience du développement psychomoteur associée à l'apparition de convulsions, et une réponse insuffisante aux antiépileptiques. Des mutations du gène SCN1A (sous-unité $\alpha 1$ du canal sodique neuronal) ont été observées chez environ 70 % à 80 % des patients atteints du syndrome de Dravet. Le traitement pharmacologique adopté chez les enfants atteints se compose du valproate, clobazam, topiramate et levetiracetam.

Stiripentol (Diacomit) a été approuvé par Santé Canada en 2012 comme traitement auxiliaire pour le syndrome de Dravet, tel que décrit dans le tableau suivant. Stiripentol se présente sous forme de capsules ou de poudre pour suspension de 250 mg ou 500 mg à la posologie recommandée par Santé Canada de 50 mg/kg/jour, laquelle peut être divisée en 2 à 3 doses par jour.

Indication évaluée
Stiripentol est indiqué en combinaison avec le clobazam et le valproate comme traitement auxiliaire pour les crises généralisées tonico-cloniques réfractaires chez les patients atteints du syndrome de Dravet et dont les crises ne sont pas maîtrisées avec la seule utilisation du clobazam et du valproate.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Selon les indications

L'objectif de la présente analyse est de procéder à l'examen systématique des effets bénéfiques et nocifs de stiripentol 250 mg et 500 mg comme traitement auxiliaire pour les crises géunéralisées tonico-cloniques réfractaires chez les patients atteints d'ESPE (syndrome de Dravet).

Données et résultats

Études incluses

Deux études multicentriques randomisées, à groupes parallèles, à double insu, contrôlées avec placebo, STICLO-France (N = 42) et STICLO-Italie (N = 23), ont satisfait aux critères d'inclusion dans le présent examen systématique. Les deux études ont utilisé des plans d'études similaires pour comparer l'efficacité et l'innocuité de Stiripentol par rapport au placebo chez les patients de 3 à 18 ans ayant reçu un diagnostic de syndrome de Dravet et traités simultanément avec le clobazam et le valproate. Les deux études comprennent une période de référence d'un mois au cours de laquelle les patients ont reçu des posologies stables de clobazam (0,5 mg/kg/jour, avec une dose maximale de 20 mg/jour) et de

valproate (30 mg/kg/jour), une phase à double insu d'une durée de deux mois (au cours de laquelle Stiripentol a été administré par voie orale à une posologie de 50 mg/kg/jour en combinaison avec le clobazam et le valproate), suivie d'une phase ouverte d'un mois au cours de laquelle un traitement composé de Stiripentol (en combinaison avec le clobazam et le valproate) a été administré à tous les participants à l'étude. Au cours de la phase à double insu, les doses de clobazam ou valproate devaient être réduites en cas d'effets indésirables graves, comme un manque d'appétit ou une perte de poids continue dans le cas du valproate, et une somnolence ou hyperexcitabilité dans le cas du clobazam.

Le critère d'évaluation principal correspondait à la proportion de répondeurs au cours de la phase à double insu. Les enfants étaient considérés comme répondeurs lorsqu'ils n'entraient dans aucune des catégories de non-réponse suivantes :

- Absence de diminution minimale de 50 % du nombre de crises cloniques généralisées ou tonico-cloniques au cours du deuxième mois de la phase à double insu, par rapport aux valeurs initiales.
- Abandon en raison d'un état de mal épileptique.
- Augmentation du nombre de crises supérieure à 50 % par rapport aux valeurs initiales dans les 0 à 20 jours suivant l'entrée dans la phase à double insu.
- Augmentation du nombre de crises supérieure à 50 % au cours de la période de référence (par rapport à la période précédente) sans revenir, pendant le premier mois de la phase à double insu, au nombre de crises précédant la période de référence. Les résultats du nombre de crises calculés dans l'étude STICLO-France et l'étude STICLO-Italie correspondent aux crises généralisées cloniques ou tonico-cloniques.

Selon l'expert clinique consulté pour les besoins de cet examen, les populations incluses dans les études étaient semblables aux patients atteints du syndrome de Dravet vus dans les cliniques canadiennes, cependant, la dose de clobazam coadministrée était plus faible que celle utilisée en pratique clinique (une posologie maximale de 20 mg/jour a été adoptée dans les deux études comparativement à la posologie de 40 mg/jour recommandée par Santé Canada pour les enfants de 2 à 16 ans). Le rapport de l'examen de Santé Canada indique que la dose inférieure de clobazam dans les études STICLO est acceptable parce que la dose a été ajustée pour des raisons d'innocuité et de tolérabilité, et qu'elle représente l'administration réelle du clobazam en combinaison avec Stiripentol. En outre, l'analyse des données individuelles des patients par Santé Canada révèle que la dose sous-optimale du clobazam n'a pas entraîné de fréquence accrue des crises au cours de la période de référence, ce qui aurait risqué d'exagérer l'effet de Stiripentol pendant la phase à double insu. Toutefois, les résultats de cette analyse sont extraits d'un petit nombre de patients, c'est la raison pour laquelle l'incidence d'un changement de posologie du clobazam pour le contrôle des crises n'était pas concluante. De plus, la dose relativement faible du clobazam dans le groupe placebo est peut être encore sous-optimale et les patients de ce groupe ne sont pas forcément représentatifs du traitement administré aux patients dans la pratique clinique.

Efficacité

Dans l'ensemble, les patients recevant Stiripentol 50 mg/kg/jour ont présenté une fréquence plus faible des crises, par rapport au groupe recevant le placebo (tableau 1). Neuf (45 %) et trois (27 %) des patients recevant Stiripentol dans les études STICLO-France et STICLO-Italie, respectivement, ont déclaré n'avoir eu aucune crise pendant le deuxième mois de la phase à double insu, alors que tous les patients des groupes placebo ont continué de subir au moins une crise clonique ou tonico-clonique (valeurs de *P* non signalées). La proportion de répondeurs correspondait au résultat primaire des deux études. Les deux études ont démontré un pourcentage de répondeurs statistiquement significativement plus élevé chez les groupes recevant Stiripentol par rapport au placebo : 71,4 % contre 5,0 % dans l'étude STICLO-

France et 66,7 % contre 9,1 % dans l'étude STICLO-Italie. La différence globale du risque pour la proportion de répondeurs était de 0,61, avec des intervalles de confiance à 95 % allant de 0,43 à 0,79. Dans les deux études, le pourcentage des enfants avec présentant une diminution minimale des crises de 50 % lors du deuxième mois de la phase à double insu était plus élevé chez les groupes recevant Stiripentol par rapport au placebo : 71,4 % contre 5,0 % ($P < 0,00002$) et 66,7 % contre 9,1 % (valeur de P non signalée) dans l'étude STICLO-France comparativement à l'étude STICLO-Italie, respectivement. Par rapport au placebo, les patients recevant Stiripentol présentaient des réductions plus importantes du nombre moyen de crises par rapport aux valeurs initiales durant les premier et deuxième mois de la phase à double insu des deux études. Les différences entre les traitements étaient statistiquement significatives, à l'exception de celles observées au cours du deuxième mois de l'étude STICLO-Italie.

Bien que les deux études aient continué à signaler une diminution de la fréquence des crises avec la prise de Stiripentol par rapport au placebo, les bienfaits de Stiripentol sont peut-être surévalués en raison d'une interaction médicament-médicament pharmacocinétique connue pour Stiripentol. Stiripentol inhibe plusieurs isoenzymes du cytochrome P450. Cette inhibition mène à des interactions pharmacocinétiques avec plusieurs médicaments, y compris les antiépileptiques administrés en concomitance. Au cours de la phase à double insu des études incluses, les taux plasmatiques du norclobazam (un métabolite actif du clobazam) étaient sensiblement supérieurs aux niveaux de référence dans les groupes recevant Stiripentol, mais pas dans les groupes recevant le placebo. La combinaison de la dose relativement faible du clobazam utilisée et de l'interaction médicament-médicament pharmacocinétique augmentant les niveaux du norclobazam dans les groupes recevant Stiripentol peut avoir surestimé les bienfaits de Stiripentol.

Dans les études STICLO-France et STICLO-Italie, la fréquence des crises a été enregistrée par les parents ou les tuteurs dans un journal. Cependant, l'identification précise, le diagnostic différentiel et l'enregistrement fiable de la fréquence des crises peuvent se révéler très difficiles à effectuer, surtout chez les enfants. Une étude rétrospective portant sur l'exactitude des signalements du soignant de tous les types de crises chez les enfants atteints d'épilepsie a révélé que la capacité d'identification de la crise par les parents était seulement de 43,1 %. S'il peut être difficile de dénombrer les crises avec précision, et bien que la nécessité d'un « rapport par procuration » par les parents ou tuteurs ajoute de l'incertitude quant à la validité des informations déclarées, ces études concernent principalement les crises généralisées cloniques ou tonico-cloniques, lesquelles devraient être facilement identifiables.

Enfin, les preuves disponibles issues des essais contrôlés randomisés sont limitées par la courte durée des essais (lesquels ne fournissent aucune preuve d'efficacité au-delà de deux mois), et par le manque de données sur d'autres résultats d'intérêt, y compris l'utilisation des services de santé et la qualité de vie liée à la santé.

Effets néfastes

Au cours des deux études incluses, les effets indésirables étaient plus élevés dans le groupe recevant Stiripentol que dans le groupe recevant le placebo et ont été signalés comme étant de gravité légère ou modérée. Le pourcentage de patients qui ont signalé des effets indésirables dans les groupes recevant Stiripentol variait entre 83 % et 100 %, comparativement à 27 % à 45 % dans les groupes recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la somnolence, les troubles du comportement, les troubles gastro-intestinaux et les troubles neurologiques. Les deux études ont révélé un pourcentage plus élevé de personnes souffrant de perte d'appétit et de perte de poids parmi les groupes recevant Stiripentol que dans les groupes recevant le placebo. Dans l'étude STICLO-Italie, les données en matière d'innocuité ayant trait aux effets indésirables graves n'étaient pas explicitement

mentionnées. Dans l'étude STICLO-France, les patients du groupe recevant Stiripentol ont signalé de plus graves effets indésirables par rapport au groupe recevant le placebo.

Des taux plasmatiques élevés de norclobazam dans les groupes recevant Stiripentol pourraient expliquer l'incidence plus élevée d'effets indésirables parmi ces groupes. Dans les études STICLO-France et STICLO-Italie, les posologies du valproate et du clobazam ont dû être diminuées chez les personnes subissant de graves effets indésirables. Dans l'étude STICLO-France, un nombre plus élevé de patients dans le groupe recevant Stiripentol ont nécessité une réduction de posologie comparativement au groupe recevant le placebo. Toutefois, le rapport de l'étude ne précise pas le pourcentage de patients qui ont nécessité une réduction de la posologie pour chacun des médicaments (clobazam et valproate). Étant donné que Stiripentol était administré conjointement avec le clobazam et le valproate, il est impossible de discerner les effets indésirables pouvant être attribués particulièrement à ce médicament. Enfin, étant donné la courte durée des études, il existe peu de preuves de l'innocuité à long terme, et les échantillons de petite taille nuisent à l'identification des effets indésirables peu fréquents ou rares.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Résumé de l'analyse économique

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité pour Stiripentol administré comme traitement auxiliaire au clobazam et au valproate chez les patients souffrant d'ESPE (syndrome de Dravet) et dont les crises ne sont pas maîtrisées avec la seule utilisation du clobazam et du valproate. L'analyse est basée sur un modèle de Markov sur un horizon temporel de cinq ans. Le modèle comprend quatre états de santé : crises inadéquatement contrôlées (CIC), présence de crises (PC), absence de crises (AC) et décès. La valeur de l'état CIC a été établie à < 50 % de réduction de la fréquence des crises par rapport à la valeur de départ, tandis que la valeur de l'état PC a été établie entre $\geq 50\%$ et < 100 % de réduction de la fréquence des crises. Les patients restaient à l'état CIC, passaient à l'état PC ou AC, ou décédaient. Les probabilités de transition entre les états de santé du modèle (CIC, PC et AC) sont extraites directement des essais STICLO. Les probabilités de transition de CIC, PS, AC au décès proviennent des résultats de l'étude DIAVEY, une étude non interventionnelle menée après la commercialisation de Stiripentol. Les éléments de cout inclus dans l'étude sont : les couts des médicaments, les frais associés au changement de thérapie, les couts liés au statut des crises et les couts associés à la gestion de l'état de mal épileptique. Les valeurs utilitaires sont extraites d'une étude indiquant les valeurs utilitaires du syndrome de Lennox-Gastaut, une forme d'encéphalopathie épileptique que le fabricant a déclarée comme étant similaire à l'ESPE.

Résultats de l'analyse du fabricant

Le fabricant indique que le cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de sa qualité (AVAQ) de Stiripentol en combinaison avec le clobazam et le valproate est de 50 122 \$ comparativement au clobazam ou valproate utilisés seuls.

Interprétations et limitations principales

Le modèle suppose que les patients recevant uniquement le clobazam et le valproate ne répondront pas au traitement, ce qui est incompatible avec les conclusions des essais STICLO qui démontrent une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises chez 5,0 % à 9,1 % des patients. Les valeurs santé-état utilisées dans le modèle sont possiblement inférieures que prévu chez les patients présentant des caractéristiques et une fréquence de crises similaires à celles des participants aux essais STICLO. En outre, étant donné que le modèle ne tient pas compte de la prise de poids inhérente à la croissance du patient durant l'horizon temporel du modèle, le cout différentiel de Stiripentol est sous-estimé. De plus,

Le modèle ne tient pas compte de l'effet potentiel du sevrage thérapeutique et se base sur la supposition que l'efficacité de Stiripentol observée au bout de deux mois sera maintenue pendant plus de cinq ans. Le modèle présenté ne permettait pas au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'effectuer de nouvelles analyses de l'impact de l'incertitude structurelle sur les résultats du modèle (p. ex., horizon temporel et longueur du cycle), ce qui rend les résultats du fabricant d'autant plus incertains.

Résultats de l'analyse du PCEM

De nouvelles analyses des limitations susmentionnées effectuées par le PCEM ont engendré des rapports cout-utilité différentiels (RCUD) allant de 51 160 \$ à 120 419 \$ par AVAQ gagnée, le modèle étant sensible aux variations des valeurs utilitaires liées à l'état CIC du modèle ainsi qu'au poids du patient et aux pourcentages de patients répondant au seul traitement combiné de valproate et de clobazam. Après consultation avec l'expert clinique, le PCEM a procédé à une analyse du scénario le plus probable basé sur les limites et hypothèses identifiées précédemment. Cette analyse a révélé que l'ajout de Stiripentol au valproate en combinaison avec le clobazam entraîne une augmentation du RCUD pour atteindre 104 491 \$ par AVAQ gagnée.

On a relevé un certain nombre de limitations dans la présentation économique du fabricant. En tenant compte de ces limitations, le PCEM a découvert que le RCUD de Stiripentol prescrit en combinaison avec le clobazam et le valproate variait entre 51 160 \$ et 120 419 \$ par AVAQ gagnée, avec une estimation probable de 104 491 \$ par AVAQ gagnée par rapport au RCUD du traitement unique composé de clobazam et de valproate.

Conclusions

Selon l'examen systématique des deux ECR à double insu, le traitement auxiliaire de Stiripentol 50 mg/kg/jour (ajouté au clobazam et au valproate) a abouti à une réduction de la fréquence des crises statistiquement significative et à un pourcentage plus élevé de répondeurs chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Dravet sur une période de plus de deux mois, comparativement au placebo. Cependant, la combinaison de la dose relativement faible du clobazam utilisée et d'une interaction médicament-médicament pharmacocinétique donnait lieu à des niveaux élevés de norclobazam dans les groupes recevant Stiripentol, mais pas dans les groupes recevant le placebo, risque d'avoir surestimé les bienfaits de Stiripentol.

Les effets indésirables et effets indésirables graves se sont révélés plus fréquents chez les patients recevant Stiripentol, comparativement au placebo. La somnolence, la fatigue, la perte d'appétit, la perte de poids et l'hyperexcitabilité constituaient les plaintes les plus courantes chez les patients recevant Stiripentol. Les taux élevés de norclobazam chez les patients recevant Stiripentol peuvent avoir contribué à la plus grande fréquence d'effets indésirables observée. Étant donné que Stiripentol était administré conjointement avec le clobazam et le valproate, il est impossible de discerner les effets indésirables pouvant être attribués tout particulièrement à ce médicament.

Enfin, étant donné la courte durée des études, il existe peu de preuves de l'efficacité et de l'innocuité à long terme et peu de données concernant d'autres résultats d'intérêt, comme la qualité de vie liée à la santé et l'utilisation des soins de santé.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

	STICLO-France		STICLO-Italie	
	STP (N = 22)	PL (N = 20)	STP (N = 12)	PL (N = 11)
Aucune crise au cours du deuxième mois de la phase à double insu				
n/N (%)	9/20 (45)	0/16	3/11 (27)	0/9
Valeur de P (STP contre PL)	ND		ND	
Proportion de répondeurs				
n/N (%)	15/21 (71,4)	1/20 (5,0)	8/12 (66,7)	1/11 (9,1)
Différence entre les groupes et IC à 95 %, STP contre PL (%)	66,4 ^a (42,2 à 85,7)		57,6 ^a (IC à 95 % NS)	
Valeur de P (STP contre PL)	< 0,00002		0,009	
Pourcentage d'enfants présentant une diminution des crises ≥ 50 % au cours du deuxième mois de la phase à double insu.				
n/N (%)	15/21 (71,4)	1/20 (5,0)	8/11 (73)	1/9 (11)
Valeur de P (STP contre PL)	< 0,00002		ND	
Nombre de crises généralisées tonico-cloniques dans le premier mois de la phase à double insu par rapport aux valeurs de départ, écart-type moyen				
Valeurs de départ	17,9 (17,3)	18,5 (17,0)	33,6 (28,2)	27,4 (28,6)
Premier mois	2,72 (4,06) (n = 21)	23,82 (36,55) (n = 20)	4,7 (7,3) (n = 12)	29,0 (35,6) (n = 11)
Valeur de P liée à une variation des valeurs de départ (STP contre PL) ^b	< 0,001		< 0,05	
Nombre de crises tonico-cloniques au cours du deuxième mois de la phase à double insu par rapport aux valeurs de départ, écart-type moyen^c				
Valeurs de départ	17,9 (17,3)	18,5 (17,0)	33,6 (28,2)	27,4 (28,6)
Deuxième mois	5,15 (7,73) (n = 20)	13,80 (7,33) (n = 16)	9,8 (10,0) (n = 11 ^d)	16,7 (11,3) (n = 9 ^d)
Valeur de P liée à une variation des valeurs de départ (STP contre PL) ^b	< 0,002		NS	
Décès				
n (%)	0	0	0	0
EI				
Patients manifestant des EI > 0, N (%)	21 (100)	9 (45)	10 (83)	3 (27)
EIG				
Patients manifestant des EIG > 0, N (%)	6 (28,6)	3 (15)	0	0
ACEI				
ACEI, N (%)	1 (4,8)	2 (10)	1 (8,3)	0

EI = effet indésirable ; IC = intervalle de confiance ; ND = non déclaré ; NS = non significatif ; PL = placebo ; EIG = effet indésirable grave ; ET = écart-type ; STP = Stiripentol ; ACEI = abandon pour cause d'effet indésirable.

^aCalcul du PCEM.

^bLa valeur de P a été calculée à l'aide du test de Mann-Whitney dans l'analyse du fabricant.

^cLe nombre moyen de crises et de leur variation associée au cours du deuxième mois de la phase à double insu par rapport aux valeurs initiales a été calculé chez les patients qui ont terminé l'étude.

^dDonnées démographiques par protocole.