



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

PÉRAMPANEL

(Fycompa – Eisai limitée)

Indication : épilepsie, crises tonico-cloniques généralisées primaires

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire le pérampanel sur la liste des médicaments remboursables en tant que traitement adjuvant des crises tonico-cloniques généralisées primaires (TCGP) chez les patients adultes atteints d'épilepsie non contrôlée de façon satisfaisante par les traitements classiques, conformément aux critères cliniques et aux conditions ci-après :

Critères cliniques :

- Le traitement de l'épilepsie comprend déjà au moins deux antiépileptiques (AE).
- Les antiépileptiques moins coûteux sont inefficaces ou ne conviennent pas.

Conditions :

- Les patients sont pris en charge par un médecin spécialiste du traitement de l'épilepsie.
- Prix réduit.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai contrôlé et randomisé (ECR) (étude 332 [n = 164]) a démontré que le traitement par le pérampanel entraîne une réduction statistiquement significative et probablement importante sur le plan clinique de la fréquence des crises par période de 28 jours, comparativement au placebo.
2. Au prix soumis de [REDACTED] par jour), le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS estime que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du pérampanel est de 74 758 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport à celui d'autres AE utilisés en traitement d'appoint des crises épileptiques TCGP de l'adulte; par conséquent, au prix indiqué, le pérampanel est considéré comme non rentable.

À noter :

1. Le CCEM fait remarquer qu'il n'existe pas de données probantes comparant les avantages et les risques du pérampanel et d'autres AE en tant que traitement d'appoint des crises épileptiques TCGP chez l'adulte.
2. Le CCEM note que le pérampanel fait partie des 16 antiépileptiques actuellement commercialisés au Canada et ajoute qu'il demeure nécessaire de trouver d'autres options

Programme commun d'évaluation des médicaments

thérapeutiques pour les patients dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée de manière satisfaisante par un ou plusieurs AE.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'utilisation du pérampanel comme traitement d'appoint des crises TCGP chez les adultes dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par un traitement classique. Le pérampanel est un médicament antiépileptique qui agirait comme antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs inotropes du glutamate (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) exprimés sur les neurones postsynaptiques. Il est offert en comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg. La dose recommandée de pérampanel est de 2 mg à 12 mg, à prendre une fois par jour par voie orale, mais cette dose varie chez les patients qui prennent en concomitance des AE inducteurs d'enzymes.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS – un examen méthodique d'ECR portant sur le pérampanel; l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats des essais et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations des patients

Ce qui suit résume les principales informations transmises par deux groupes de patients (Epilepsy Nova Scotia et Epilepsy Toronto) en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La fréquence, la gravité et la durée des crises d'épilepsie peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre; chez certains patients, l'épilepsie peut avoir des répercussions majeures sur tous les aspects de la vie, y compris la perte d'autonomie, la capacité de trouver ou de garder un emploi, ainsi que la capacité de conduire en sécurité un véhicule motorisé et de conserver son permis de conduire. Le fait de ne pas pouvoir prédire la survenue des crises peut causer une anxiété persistante ou d'autres troubles de l'humeur. La société encourage souvent des comportements qui peuvent gravement indisposer les personnes souffrant d'épilepsie qui doivent souvent composer avec la stigmatisation, la discrimination et l'isolement social.
- Les traitements médicamenteux actuels ne sont pas efficaces chez tous les patients et ne parviennent pas toujours à maîtriser les crises. Les pharmacothérapies offertes sont limitées par leurs effets secondaires, qui comprennent les troubles cognitifs, les sautes d'humeur, la dépression, les idées suicidaires, les étourdissements, les dysfonctions sexuelles, la somnolence et la fatigue.
- Les groupes de patients considèrent que les nouveaux traitements offrent des perspectives prometteuses pour les sujets souffrant d'épilepsie réfractaire pour lesquels ils espèrent qu'ils parviendront à trouver un traitement présentant moins d'effets indésirables, qui éliminera ou réduira le nombre de crises et améliorera leur qualité de vie.

Essais cliniques

L'examen méthodique a inclus une étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo (étude 332) qui a comparé l'efficacité et l'innocuité du pérampanel (à une dose pouvant aller jusqu'à 8 mg par jour) à celles d'un placebo, en tant que traitement d'appoint des crises TCGP réfractaires chez des patients de ≥ 12 ans souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique

(n = 164). Tous les patients ont reçu des doses stables d'un des trois AE approuvés et avaient présenté au moins trois crises TCGP documentées dans les huit semaines précédant la répartition aléatoire. Le traitement comportait une période d'ajustement de la dose de quatre semaines et une période d'entretien de 13 semaines. Les patients admis étaient âgés de 28 ans en moyenne (85 % avaient 18 ans ou plus), ils souffraient d'épilepsie depuis 17 ans en moyenne et 56 % d'entre eux étaient des femmes. Douze pour cent des patients du groupe placebo et 17 % de ceux du groupe pérampanel se sont retirés prématurément de l'étude.

Les principales limites de l'étude 332 étaient sa durée brève (17 semaines), la petite taille de l'échantillon, le manque de comparateur actif et de données comparatives randomisées portant sur les doses de 10 mg et 12 mg approuvées au Canada, ainsi que l'absence de contrôle de la multiplicité des tests statistiques rattachés aux critères d'évaluation secondaires.

Résultats

Les critères d'évaluation ont été définis a priori dans le cadre du protocole d'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM a pris en considération les suivants :

- Variation en pourcentage de la fréquence des crises TCGP et des crises de tous types au cours d'une période de 28 jours, par rapport à la fréquence initiale.
- Taux de réponse – défini comme le pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises TCGP sur 28 jours entre la période de référence et la phase d'entretien du traitement à double insu.
- Absence de crises – définie par la disparition des crises TCGP pendant la phase d'entretien du traitement.
- Qualité de vie – mesurée à l'aide du questionnaire *Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy (QOLIE)-31-P* de 39 items évalués par le patient sur une échelle de Likert de quatre à six points, dont le score total est converti en une valeur de 0 à 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie et vice versa.
- Impression clinique de changement global – déterminée selon un questionnaire évaluant l'état clinique du patient durant les quatre semaines précédant l'étude sur une échelle de Likert en sept points.

Le principal critère d'évaluation de l'étude 332 était la variation en pourcentage de la fréquence des crises TCGP sur 28 jours par rapport à la fréquence initiale durant la phase de traitement à double insu.

Efficacité

- À une dose de 8 mg, le pérampanel a entraîné une réduction médiane en pourcentage de la fréquence des crises sur une période de 28 jours statistiquement plus élevée que le placebo. La différence médiane (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de variation en pourcentage de la fréquence des crises était la suivante :
 - Crises TCGP : -30,8 %; IC à 95 % de -45,5 % à -15,2 %
 - Crises de tous types : -23,5 %; IC à 95 % de -40,7 % à -8,5 %
- D'un point de vue statistique, les patients du groupe sous pérampanel ont été sensiblement plus nombreux que ceux du groupe placebo à présenter une réduction de ≥ 50 % de la fréquence des crises TCGP (64 % vs 40 %, $p = 0,0019$).

- Ils ont également été plus nombreux à ne pas présenter de crises TCGP (pérampanel : 31 %; placebo : 12 %); cependant, le plan de l'étude 332 n'a pas permis d'évaluer les différences à cet égard.
- Par rapport à l'ensemble de la population étudiée, les avantages quant à la réduction de la fréquence des crises étaient comparables dans le sous-groupe de patients adultes (n = 139, représentant 85 % de l'ensemble des sujets étudiés), qui correspond à la population pour laquelle l'usage du pérampanel a été approuvé au Canada.
- On n'a observé aucune différence cliniquement importante sur le plan de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire QOLIE-31-P.
- L'impression clinique de changement global a montré peu de différences entre les groupes de traitement pour ce qui est de la proportion de patients répondant aux critères d'amélioration, d'aggravation ou d'absence d'effet après 12 semaines de traitement.
- On ne dispose d'aucune donnée concernant le nombre de journées d'école ou de travail manquées, ce que les groupes de patients considèrent comme un paramètre important.

Évènements indésirables (innocuité et tolérabilité)

- Lors de l'étude 332, la plupart des patients ont éprouvé un ou plusieurs effets indésirables (pérampanel 83 %, placebo 72 %).
- Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables ont été plus élevés dans le groupe traité par le pérampanel (11 %) que dans celui recevant le placebo (6 %).
- Les effets secondaires suivants ont été rapportés plus fréquemment par les patients recevant le pérampanel que par ceux du groupe placebo : étourdissements (32 % vs 6 %), fatigue (15 % vs 6 %), somnolence (11 % vs 4 %) et irritabilité (11 % vs 2 %).
- Les patients traités par le pérampanel ont été plus nombreux que ceux recevant le placebo à signaler une prise de poids corporel > 7 % (11 % vs 4 %), ainsi que des évènements liés à de l'agression ou de l'hostilité (19 % vs 5 %).
- La fréquence des effets indésirables graves était du même ordre dans les groupes du pérampanel et du placebo (7 % pour le pérampanel et 9 % pour le placebo).

Cout et rentabilité

Le prix confidentiel du pérampanel soumis par le fabricant est de [REDACTÉ]. À la dose quotidienne d'entretien recommandée, soit de 8 à 12 mg, le cout quotidien du traitement par le pérampanel est de [REDACTÉ].

Le fabricant a soumis une analyse cout-utilité comparant l'ajout du pérampanel à un traitement antiépileptique de fond administré à des patients adultes souffrant de crises TCGP que leur traitement actuel ne parvenait pas à maîtriser de façon satisfaisante. L'analyse a intégré la perspective du payeur public canadien sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie et était fondée sur un modèle de Markov à quatre états de santé caractérisés par des fréquences de crises différentes : plus de 53 crises par an, de 13 à 52 crises par an, de 1 à 12 crises par an et pas de crise. Au début de l'étude, tous les patients se situaient dans l'un des deux états caractérisés par plus de 53 crises annuelles ou de 13 à 52 crises annuelles, puis ils ont évolué entre différents états selon leur réponse au traitement (mesurée par la réduction de la fréquence des crises en pourcentage). La réponse au traitement pendant les 4 premiers mois a été évaluée à partir d'une extrapolation des résultats de l'étude 332, puis au-delà de cette période, à partir des données d'une étude de cohorte longitudinale ayant évalué les effets d'un

changement de traitement chez des patients dont le traitement usuel ne parvenait pas à maîtriser les crises TCGP de façon satisfaisante. Chaque état était associé à un coefficient d'utilité, à un coût et à un risque de mortalité. Les coefficients d'utilité et les estimations de l'utilisation des ressources nécessaires provenaient des réponses obtenues au cours d'une enquête européenne ayant évalué le fardeau des crises TCGP. Les décès toutes causes confondues ou dus à l'épilepsie pouvaient survenir à tout moment, et le risque de décès augmentait avec le rapprochement des crises.

Le fabricant a indiqué que le RCUD du pérampanel, en tant qu'adjuvant à un traitement de fond par un autre AE, était de 47 159 \$ par AVAQ comparativement au traitement de fond utilisé en monothérapie.

Le PCEM a relevé des lacunes dans l'analyse du fabricant :

- La réponse au traitement après le premier cycle du modèle d'analyse se fonde sur l'extrapolation de données issues d'une cohorte non comparable à la population de patients modélisée.
- La distribution des fréquences initiales des crises d'épilepsie ne reflète pas celle observée dans la pratique clinique au Canada.
- Les coûts du traitement par le pérampanel se fondaient sur une dose moyenne de médicament inférieure à celle utilisée dans l'étude 332.
- En dépit de l'évidence selon laquelle le risque de présenter certains effets indésirables est plus élevé avec le pérampanel qu'avec le placebo, le modèle n'a pas pris en compte ces effets.
- L'analyse compare le pérampanel au placebo, alors que dans la pratique clinique, d'autres AE non éprouvés pourraient représenter des comparateurs plus appropriés pour étudier la rentabilité du pérampanel comme traitement adjuvant des crises TCGP. En l'absence de données comparatives, directes ou indirectes, on ignore le rapport coût-efficacité d'un traitement adjuvant par le pérampanel, comparativement à celui d'autres AE.

De nouvelles analyses du PCEM tenant compte de certaines des limites susmentionnées (c.-à-d., l'utilisation d'autres hypothèses pour expliquer la réponse au traitement à long terme, la révision de la distribution des fréquences initiales des crises et la correction des coûts du pérampanel) ont montré que le pérampanel est associé à un RCUD de 74 758 \$ par AVAQ lorsqu'on le compare au traitement de fond seul. Il faudrait faire baisser le prix du traitement de plus de 20 % pour que le RCUD du pérampanel se situe au-dessous de 50 000 \$ par AVAQ. Le PCEM fait remarquer que le pérampanel coûte plus cher que tous les antiépileptiques autres que le lacosamide et l'eslicarbazépine.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani et D^r Harindra Wijeyesundera.

Réunion du 16 mars 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, tout comme le CCEM dans ses délibérations, prend en considération les observations transmises par les groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé la suppression de renseignements confidentiels conformément aux *Lignes directrices sur la confidentialité du PCEM*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne un patient particulier ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée dans ce document.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial ou du fabricant du médicament.