



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Février 2017

<b>Médicament</b>	brivaracétam (Brivlera)
<b>Indication</b>	Le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez l'adulte dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par le traitement classique.
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication et selon les mêmes modalités que le lacosamide, le pérampanel et l'eslicarbazépine.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 9 mars 2016
<b>Fabricant(s)</b>	UCB Canada

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](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique, souvent d'étiologie inconnue, qui se manifeste par divers types de crises épileptiques et de syndromes. Les crises se classent en deux catégories générales : les crises partielles et les crises généralisées<sup>1</sup>. Le traitement a pour but de maîtriser les crises tout en évitant des effets indésirables et en maintenant ou améliorant la qualité de vie<sup>1</sup>. Le premier antiépileptique prescrit au diagnostic de la maladie est efficace chez près de 50 % des patients qui ne traverseront plus de crises<sup>1</sup>. Environ 10 % à 20 % de ceux qui subissent un échec thérapeutique au traitement initial répondront bien au deuxième antiépileptique prescrit<sup>1</sup>. En règle générale, on augmente la dose du deuxième antiépileptique jusqu'au seuil thérapeutique avant de diminuer progressivement le premier afin d'éviter la survenue de crises épileptiques ou l'état de mal épileptique durant la période de passage de l'un à l'autre<sup>1</sup>. Le traitement combiné réunissant deux antiépileptiques ou plus peut être nécessaire pour traiter l'épilepsie rebelle ou réfractaire. Les facteurs à prendre en compte dans le choix des antiépileptiques sont l'efficacité du médicament relativement au type de crises du patient, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les affections concomitantes, l'âge, le genre (y compris l'intention d'avoir des enfants), les préférences du patient et le coût<sup>1</sup>.

Deuxième antiépileptique du groupe des racétams à faire son entrée sur le marché canadien après le lévétiracétam, le brivaracétam a une plus grande affinité sélective que son prédécesseur pour la protéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A) dans le cerveau<sup>2</sup>. Bien que le mécanisme d'action de la protéine SV2A dans la neurotransmission ne soit pas tout à fait élucidé, l'on sait que la protéine est une cible importante pour les antiépileptiques, et des études expérimentales démontrent l'effet anticonvulsivant<sup>3</sup>. Brivlera (brivaracétam) est offert en comprimés à 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg, en solution orale à 10 mg/ml et en solution injectable à 10 mg/ml<sup>2</sup>. L'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS se limite au médicament en comprimés<sup>4</sup>. La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour (100 mg par jour)<sup>2</sup>. Selon la réponse thérapeutique et la tolérabilité individuelles, la dose est adaptée dans la gamme allant de 25 mg deux fois par jour (50 mg par jour) à 100 mg deux fois par jour (200 mg par jour)<sup>2</sup>.

<b>Indication à l'étude</b>
Le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez l'adulte dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par le traitement classique.
<b>Critères de remboursement demandé par le promoteur</b>
Conformément à l'indication et selon les mêmes modalités que le lacosamide, le pérampanel et l'eslicarbazépine.

La présente revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du brivaracétam aux doses allant de 25 mg à 100 mg deux fois par jour dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez l'adulte dont l'épilepsie est mal maîtrisée par le traitement usuel.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Quatre essais cliniques randomisés de phase 3, multicentriques, à double insu, à groupes parallèles et comparatifs avec placebo satisfont les critères de sélection établis pour les besoins de la revue systématique. L'étude 1252 (N = 399), l'étude 1253 (N = 400), l'étude 1254 (N = 480) et l'étude 1358 (N = 768) examinent l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du brivaracétam en tant que traitement d'appoint (c.-à-d. associé au traitement de fond comprenant d'un à trois antiépileptiques) chez des patients de 16 ans ou plus aux prises avec des crises partielles incontrôlées. Les essais cliniques évaluent le brivaracétam à diverses doses (5 mg/jour à 200 mg/jour); cependant, la revue systématique s'attarde exclusivement aux doses autorisées par Santé Canada (50 mg/jour à 200 mg/jour). Les participants, qui poursuivent leur traitement de fond tel quel, sont répartis au hasard dans les groupes du brivaracétam et du placebo. La durée du traitement à double insu est de 12 semaines dans les études 1252, 1253 et 1358 et de 16 semaines dans l'étude 1254 (c.-à-d. période d'adaptation posologique de 8 semaines et période de dose d'entretien de 8 semaines). Les essais cliniques ont pour principal critère d'évaluation de l'efficacité la variation de la fréquence hebdomadaire des crises épileptiques partielles (études 1252, 1253 et 1254) ou la variation de la fréquence des crises en 28 jours (étude 1358). À l'exception de l'étude 1254 qui examine le médicament à une dose variable, les études répartissent les participants dans les groupes du brivaracétam à la pleine dose sans période d'adaptation posologique. Les résultats regroupés des phases de prolongation à long terme en mode ouvert de ces essais cliniques sont résumés à l'annexe 6 du rapport clinique.

Les principaux aspects qui limitent la portée des preuves disponibles sont l'absence d'essais cliniques comparant le médicament à d'autres antiépileptiques pertinents dans l'indication en question (p. ex., pérampnel, lacosamide, eslicarbazépine), l'absence de validation des paramètres mesurés et d'écart minimaux d'importance clinique dans ces mesures dans le contexte de l'épilepsie et la brièveté du traitement pour une intervention destinée à un usage de longue durée.

#### Efficacité

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité choisis par le PCEM dans le protocole de sa revue systématique sont la disparition des crises épileptiques, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la fréquence des crises épileptiques. Les paramètres d'efficacité d'intérêt secondaire sont le taux de réponse (c.-à-d. réduction  $\geq 50\%$  de la fréquence des crises), l'impression globale de changement du patient ou du clinicien, la diminution de l'utilisation des autres antiépileptiques, l'adhésion au traitement et l'utilisation de ressources de soins de santé. Les essais cliniques retenus n'évaluent aucun aspect relatif à la diminution de l'utilisation des autres antiépileptiques.

Dans les quatre essais cliniques, la proportion de patients libres de crises est faible, allant de 0 % à 5,2 % des patients des groupes du brivaracétam et de 0 % à 0,8 % des patients prenant le placebo. Ce n'est que dans l'étude 1358 que la différence entre le brivaracétam et le placebo est statistiquement significative; à noter que dans cette étude, la proportion de patients libres de crises est plus grande dans le groupe du brivaracétam à la dose de 100 mg/jour (5,2 %) que dans le groupe du brivaracétam à la dose de 200 mg/jour (4,0 %). Cet essai est le seul des quatre à évaluer le brivaracétam non seulement à la dose de 100 mg/jour, mais également à la plus haute dose recommandée (200 mg/jour), ce qui donne à penser que l'élimination des crises nécessite une dose élevée. Néanmoins, il n'y a rien d'inattendu dans le fait que la proportion de patients qui n'ont plus de crises est faible, car la disparition des crises est peu probable en cas d'épilepsie rebelle, qui est le lot des personnes recrutées dans les essais cliniques examinés (c.-à-d. épilepsie incontrôlée en dépit d'un traitement comprenant d'un à trois antiépileptiques).

[REDACTED]

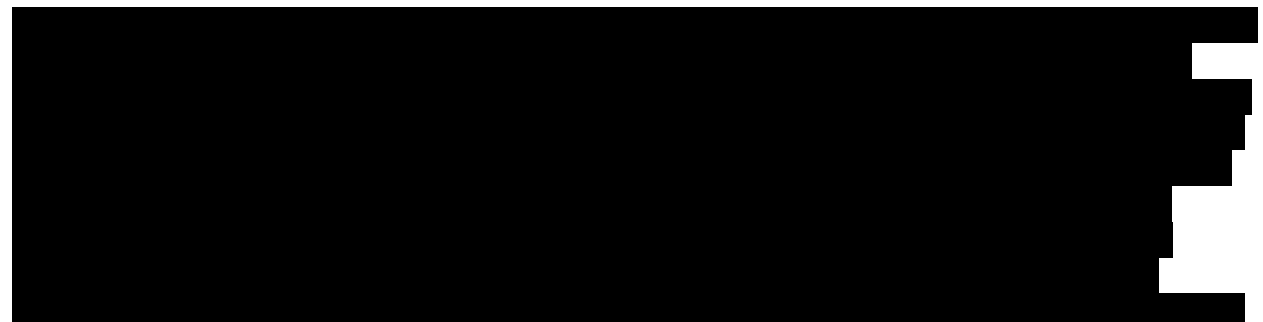
[REDACTED]

La réduction de la fréquence des crises épileptiques, mesurée chaque semaine (études 1252, 1253 et 1254) ou tous les 28 jours (étude 1358), par rapport à la valeur initiale est le principal critère d'évaluation de l'efficacité des essais cliniques. Au moment de référence (début de l'étude), la fréquence hebdomadaire médiane des crises dans les études 1252, 1253 et 1254 (ou en 28 jours dans l'étude 1358) est du même ordre dans tous les groupes d'intervention, allant de 1,80 à 2,85 (ou 9,3 à 10,0 en 28 jours dans l'étude 1358). Au terme du traitement, la fréquence médiane hebdomadaire des crises partielles dans les groupes du brivaracétam va de 1,26 à 1,74, et de 6,8 à 6,9 en 28 jours dans l'étude 1358, alors qu'elle est de 1,75 à 2,15 par semaine ou de 9,2 en 28 jours pour l'étude 1358 dans les groupes du placebo. La différence entre le brivaracétam et le placebo quant à la fréquence hebdomadaire des crises partielles est statistiquement significative pour le brivaracétam à 100 mg/jour dans l'étude 1252 et à 50 mg/jour dans l'étude 1253, et quant à la fréquence des crises en 28 jours, pour le brivaracétam à 100 mg/jour et à 200 mg/jour dans l'étude 1358. La réduction médiane en pourcentage de la fréquence des crises durant la période de traitement va de 26,83 % à 37,2 % avec le brivaracétam et de 17,03 % à 18,93 % avec le placebo. La réduction médiane en pourcentage avec le brivaracétam comparativement au placebo va de 9,07 % à 19,35 % et les résultats sont statistiquement significatifs pour ce qui est du brivaracétam à la dose de 100 mg/jour (-19,35 %) dans l'étude 1252, à la dose de 50 mg/jour (-15,69 %) dans l'étude 1253 et aux doses de 100 mg/jour (-15,8 %) et 200 mg/jour (-18,1 %) dans l'étude 1358. Bien que la différence avec le placebo soit statistiquement significative, la réduction de la fréquence des crises attribuable au brivaracétam n'a pas l'ampleur suffisante pour correspondre à une réduction importante en pratique clinique.

Ici, la réponse thérapeutique s'entend de la diminution minimale de 50 % de la fréquence des crises épileptiques partielles dans la période allant du début de l'étude à la fin du traitement. La réduction de 50 % des crises est jugée d'importance clinique selon le clinicien expert consulté dans le cadre de la présente revue systématique. Conformément à cette définition, le taux de réponse va de 27,3 % à 38,9 % dans les groupes du brivaracétam et de 16,7 % à 21,6 % dans les groupes du placebo. D'après le rapport d'examen de Santé Canada<sup>5</sup>, une différence de 15 % avec le placebo quant au taux de réponse est en général considérée comme étant « acceptable », donc la valeur des différences entre le brivaracétam et le placebo indique que les résultats sont importants sur le plan clinique. Dans la comparaison entre le brivaracétam et le placebo, le rapport de cotes (RC) est statistiquement significatif pour le brivaracétam à la dose de 100 mg/jour dans l'étude 1252 (RC = 2,13; intervalle de confiance [IC]

à 95 % de 1,11 à 4,10), pour le brivaracétam à la dose de 50 mg/jour dans l'étude 1253 (RC = 2,51; IC à 95 % de 1,27 à 4,96), pour le brivaracétam aux doses combinées dans l'étude 1254 (RC = 2,18; IC à 95 % de 1,24 à 3,81) et pour le brivaracétam aux doses de 100 mg/jour (RC = 2,39; IC à 95 % de 1,6 à 3,6) et de 200 mg/jour (RC = 2,19; IC à 95 % de 1,5 à 3,3) dans l'étude 1358.

Il est important de savoir si le brivaracétam peut être utile aux patients traités par le lévétiracétam, auparavant ou actuellement, les deux médicaments ayant sensiblement le même mécanisme d'action. Environ 22 % à 55 % des participants des essais cliniques retenus ont été traités par le lévétiracétam avant leur admission à l'étude et, sauf dans l'étude 1358, près de 20 % des patients sont traités également par le lévétiracétam pendant l'étude. On a évalué la réduction médiane en pourcentage de la fréquence des crises épileptiques partielles dans le sous-groupe de patients prenant le lévétiracétam durant la période de traitement dans les études 1252, 1253 et 1254. Chez les patients qui prennent du lévétiracétam au début de l'étude, la réduction médiane en pourcentage de la fréquence des crises partielles dans la période de traitement va de 3,16 % à 15,93 % dans les groupes du brivaracétam et de 14,18 % à 22,11 % dans les groupes du placebo. Toutes les comparaisons entre le brivaracétam et le placebo se soldent par une différence non statistiquement significative. Chez les patients qui ne prennent pas de lévétiracétam au début de l'étude, la réduction médiane en pourcentage de la fréquence des crises partielles durant la période à l'étude va de 31,51 % à 38,31 % avec le brivaracétam et de 15,70 % à 19,19 % avec le placebo. Toutes les comparaisons sur ce plan aboutissent à une différence statistiquement significative. L'étude 1358 a prévu dans son protocole des analyses de la réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles en 28 jours par sous-groupe formé selon le traitement par le lévétiracétam. Chez les patients jamais traités par le lévétiracétam, la fréquence des crises en 28 jours diminue de 29,5 % avec le brivaracétam à la dose de 100 mg/jour et de 27,1 % avec le brivaracétam à la dose de 200 mg/jour. Chez les patients traités antérieurement par le lévétiracétam, la réduction en pourcentage par rapport à celle du placebo est de 15,8 % avec le brivaracétam à raison de 100 mg/jour et de 19,4 % avec le brivaracétam à raison de 200mg/jour. L'étude 1358 n'a pas prévu de comparaisons statistiques entre les groupes. Ensemble, ces résultats laissent entrevoir que l'adjonction de brivaracétam au lévétiracétam ne semble pas procurer de bénéfice supplémentaire; toutefois, le constat devra être confirmé par des essais cliniques rigoureux au devis approprié.



. Dans tous les essais cliniques, l'observance thérapeutique est excellente : elle va de 80 % à 120 % pour plus de 92 % des patients des groupes du brivaracétam et 93 % des patients des groupes du placebo. Les taux de cessation sont bas, allant de 5,1 % à 11,4 % selon le groupe d'intervention, mais notons que les essais cliniques sont relativement brefs. L'utilisation de ressources de soins de santé (p. ex., autres interventions médicales, consultations de professionnels de la santé, visites aux urgences et hospitalisations) est un paramètre de nature exploratoire pour les essais cliniques; il n'y a donc pas de comparaisons statistiques entre les groupes d'intervention à ce chapitre. Dans l'ensemble, peu de ressources de soins de santé sont utilisées et les groupes d'intervention de tous les essais cliniques se ressemblent sur ce plan.

En l'absence de comparaisons directes, il est difficile d'évaluer l'efficacité et l'innocuité/tolérabilité relatives du brivaracétam par rapport à d'autres antiépileptiques pertinents dans cette indication. Pour pallier l'absence de preuves issues de comparaisons directes entre le brivaracétam et ces antiépileptiques, le fabricant a procédé à une comparaison de traitements indirecte opposant le brivaracétam à l'eslicarbazépine, au lacosamide, au pérampanel et au rétigabine/ézogabine, ce dernier n'étant pas offert au Canada<sup>6</sup>. De plus, le PCEM a recensé une autre comparaison indirecte, celle-là entre le brivaracétam et le lévétiracétam, dans la documentation médicale<sup>7</sup>. Les deux comparaisons de traitements indirectes sont résumées et évaluées d'un œil critique à l'annexe 7 du rapport clinique. Le taux de réponse (réduction de 50 %) et le taux de disparition des crises sont les paramètres d'efficacité d'intérêt et les incidents indésirables graves, le taux d'abandon de traitement pour cause d'effets indésirables apparus au traitement ou tous motifs confondus et le taux de certains effets indésirables apparus au traitement (c.-à-d étourdissements, fatigue, nausée et somnolence) sont les paramètres d'innocuité d'intérêt de la comparaison indirecte du fabricant. Pour ce qui est de l'efficacité, tous les antiépileptiques ont une probabilité accrue de produire une réponse comparativement au placebo et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les antiépileptiques comparateurs et le brivaracétam quant à cet aspect. Pour ce qui est des effets néfastes, les antiépileptiques comportent un risque accru en général d'effets indésirables apparaissant au traitement et d'abandon de traitement, mais pas d'incidents indésirables graves, comparativement au placebo; mais, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les antiépileptiques comparateurs et le brivaracétam sur ce plan. La comparaison de traitements indirecte entre le brivaracétam et le lévétiracétam<sup>7</sup> relevée dans la documentation examine l'efficacité sous l'angle du taux de réponse (réduction de 50 %) et de disparition des crises et l'innocuité sous les aspects des effets indésirables apparus au traitement et des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables. La comparaison est établie pour trois doses : dose élevée (lévétiracétam à 3 000 mg/jour contre brivaracétam à 200 mg/jour et à 150 mg/jour), dose moyenne (lévétiracétam à 2 000 mg/jour contre brivaracétam à 100 mg/jour) et dose basse (lévétiracétam à 1 000 mg/jour et 500 mg/jour contre brivaracétam à 50 mg/jour, 25 mg/jour, 20 mg/jour ou 5 mg/jour). Pour ce qui est de l'efficacité, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le lévétiracétam et le brivaracétam, et ce, à toutes les doses. De plus, il n'y a pas de différence entre les deux du point de vue des incidents indésirables, à l'exception des étourdissements qui sont statistiquement plus fréquents avec le brivaracétam à haute dose, mais pas avec le brivaracétam à dose moyenne ou basse.

### Effets néfastes

Les effets néfastes à examiner selon le protocole de la revue systématique sont la mortalité, les incidents indésirables apparus au traitement, les incidents indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les effets indésirables notables (p. ex., incidents au système nerveux central, incidents psychiatriques ou hématologiques, hépatotoxicité, prise de poids).

On dénombre cinq décès en tout et pour tout dans les groupes du brivaracétam aux doses autorisées par Santé Canada et dans les groupes du placebo durant la période de traitement des quatre essais cliniques examinés dans le cadre de la revue systématique. Un seul, causé par une hypoxie cérébrale et survenu dans le groupe du brivaracétam à la dose de 50 mg/jour de l'étude 1253, pourrait être attribuable au médicament à l'étude.

Dans les quatre essais cliniques, la proportion de patients ayant subi un incident indésirable apparu au traitement va de 63 % à 75 % dans les groupes du brivaracétam et de 53 % à 65 % dans les groupes du placebo. Dans l'ensemble, les incidents indésirables apparus au traitement les plus fréquents sont la somnolence, les étourdissements, la fatigue et la céphalée. La somnolence est plus fréquente avec le

brivaracétam (6,1 % à 19,4 %) qu'avec le placebo (4,1 % à 7,7 %). Les étourdissements et la fatigue sont également des effets indésirables plus fréquents avec le brivaracétam (respectivement de 5,0 % à 15,8 % et de 4,0 % à 11,6 %) qu'avec le placebo (respectivement de 5,0 % à 9,2 % et de 2,0 % à 4,1 %). La céphalée est le lot d'une même proportion de patients traités par le brivaracétam (6,7 % à 18,2 %) que de patients traités par le placebo (8,4 % à 19,8 %). La majorité des incidents indésirables apparus au traitement sont d'intensité légère ou modérée. Une analyse des données regroupées sur l'innocuité à long terme du brivaracétam citée dans l'annexe 6 : Summary of Other Studies révèle que plus de 84 % des patients ont subi un incident indésirable apparu au traitement si ce n'est pas plus<sup>8</sup>. Les plus fréquents sont les mêmes que ceux rapportés durant la période de traitement des essais cliniques, à savoir de la céphalée, des étourdissements, de la somnolence et de la fatigue.

L'incidence des événements indésirables graves et des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est faible et du même ordre dans les groupes d'intervention. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va de 2,0 % à 5,3 % dans les groupes du brivaracétam et de 0 % à 7,4 % dans les groupes du placebo. La proportion des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables va de 5,0 % à 8,3 % dans les groupes du brivaracétam et de 2,0 % à 5,0 % dans les groupes du placebo. Les convulsions sont l'incident indésirable grave et le motif d'abandon de traitement les plus fréquents.



La monographie, dans la partie consacrée aux précautions et aux mises en garde, précise les effets du brivaracétam sur le système nerveux central (c.-à-d. les effets neurologiques et psychiatriques)<sup>2</sup>.

Tous les essais cliniques confondus, le poids ne semble pas varier de manière importante dans la période allant du début de l'étude au terme du traitement ni dans les groupes du brivaracétam ni dans les groupes du placebo. Dans les premiers, le poids moyen varie d'inchangé à une perte de 0,6 kg, tandis que dans les seconds, le poids moyen va d'une perte de 0,2 kg à un gain de 0,2 kg.

### Autres considérations

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a examiné déjà trois antiépileptiques d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles incontrôlées : le lacosamide (Vimpat) autorisé en avril 2011<sup>9</sup>, l'eslicarbazépine (Aptiom) autorisée en avril 2015<sup>10</sup> et le pérampanel (Fycompa) autorisé en octobre 2013<sup>11</sup> dans le traitement des crises partielles et en mai 2016 dans le traitement des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées primaires<sup>12</sup>. Dans tous les cas, le CCEM a recommandé de rembourser l'antiépileptique dans le traitement d'appoint des crises partielles chez les patients dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée par le traitement classique, sous réserve de critères cliniques et de conditions. En général, les critères cliniques veulent que le patient soit traité déjà par deux antiépileptiques ou plus et que les antiépileptiques moins coûteux soient inefficaces ou contraindiqués sur le plan clinique. La condition stipule que le patient est sous les soins d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'épilepsie.



### Place du médicament dans le traitement

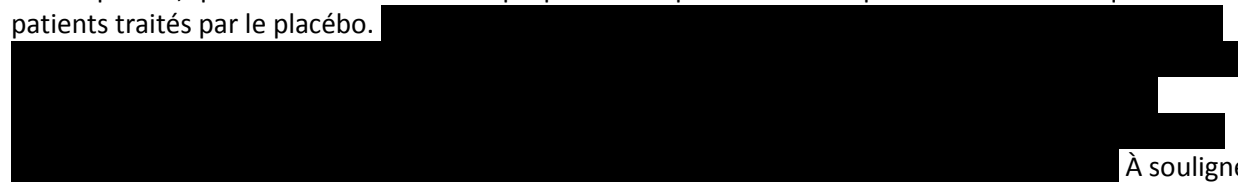
Le clinicien expert qui a participé à la revue systématique estime qu'il y a un besoin à combler dans la thérapeutique des crises épileptiques partielles pour ceux dont la maladie est mal maîtrisée par le traitement usuel. Selon lui, l'épilepsie rebelle ou réfractaire, quoique la définition puisse varier, s'entend de la persistance de crises épileptiques en dépit d'un traitement optimal par des antiépileptiques. Il n'y a pas de lignes directrices uniformes ou normalisées pour le traitement de l'épilepsie, mais un traitement optimal désigne habituellement l'utilisation de la phénytoïne, de la carbamazépine ou de l'acide valproïque, seuls ou combinés, durant plusieurs mois. De nombreux médecins traitant l'épilepsie n'hésitent pas à ajouter le lévétiracétam et la lamotrigine à cette liste d'antiépileptiques. Environ 20 % à 30 % des personnes épileptiques sont atteintes d'une forme rebelle ou réfractaire à ces antiépileptiques standards<sup>13</sup>, et près de la moitié de ceux-là connaissent des crises partielles réfractaires. Donc, c'est un bon nombre de personnes atteintes d'épilepsie qui auraient besoin d'un traitement d'appoint pour juguler ces crises épileptiques partielles.

Le brivaracétam se joint au groupe des nouveaux antiépileptiques qui tous peuvent être prescrits au patient subissant des crises épileptiques partielles rebelles ou réfractaires. En général, les données présentées ici indiquent que le brivaracétam amène à court terme une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises partielles comparativement au placebo. Toutefois, l'effet est modeste, en deçà de la diminution de 20 % jugée d'importance clinique. Par contre, la proportion de patients jouissant d'une réduction de 50 % de la fréquence des crises, autre indicateur courant d'un effet important en pratique clinique, est plus grande avec le brivaracétam qu'avec placebo. Le brivaracétam semble tout aussi efficace que les autres nouveaux antiépileptiques dans le traitement d'appoint, mais aucune comparaison directe ne le confirme. Des preuves démontrent que le brivaracétam ne procure pas d'avantage supplémentaire au patient déjà traité par le lévétiracétam. Comme ce dernier est de plus en plus considéré comme un antiépileptique « standard », la population pour qui le brivaracétam serait utile en traitement d'appoint sera sans doute limitée. Les principaux effets indésirables du brivaracétam qui le distinguent du placebo sont les étourdissements et la somnolence. Les études examinées ici n'illustrent pas d'effet positif ou négatif du brivaracétam sur la qualité de vie, mais ces incidents indésirables pourraient avoir des répercussions importantes lorsque l'usage du médicament se répandra dans la pratique clinique. Donc, bien que le brivaracétam constitue une autre option thérapeutique dans la prise en charge des crises épileptiques persistantes en dépit d'un traitement de fond (c.-à-d. crises épileptiques partielles réfractaires), sa valeur ajoutée comparativement aux autres antiépileptiques utilisés dans le traitement d'appoint est incertaine.

### Conclusion

Dans quatre ECR de phase 3 où la période de traitement va de 12 à 16 semaines, le brivaracétam à une dose allant de 50 mg/jour à 200 mg/jour amène en général une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques partielles comparativement au placebo chez des personnes de 16 ans ou plus dont l'épilepsie est mal maîtrisée en dépit d'un traitement de fond composé d'un à trois antiépileptiques. La proportion de patients libres de crises est statistiquement un peu plus grande avec le brivaracétam aux doses de 100 mg/jour et de 200 mg/jour qu'avec le placebo. Selon les essais cliniques examinés, le brivaracétam n'apporte rien de plus aux patients traités déjà par le lévétiracétam. Le bénéfice qu'il procure aux patients traités antérieurement par le lévétiracétam est incertain; ce sont des essais cliniques de conception rigoureuse qui devront le préciser. La QVLS ne change pas pour ainsi dire dans les groupes d'intervention. On compte cinq décès durant la période de traitement des essais cliniques, dont un seul est peut-être lié au brivaracétam. Dans l'ensemble, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont peu nombreux, d'une fréquence semblable dans les groupes d'intervention. Plus de la moitié des patients des essais cliniques

ont subi des incidents indésirables apparus au traitement; les plus courants de ces incidents sont la somnolence, les étourdissements et la fatigue, plus fréquents avec le brivaracétam qu'avec le placebo, et la céphalée, qui est le lot d'une même proportion de patients traités par le brivaracétam que de patients traités par le placebo.



À souligner

l'absence de preuves issues de comparaisons directes entre le brivaracétam et d'autres antiépileptiques indiqués dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles incontrôlées. La comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant donne à penser que le brivaracétam est comparable à l'eslicarbazépine, au pérampantel et au lacosamide des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité/tolérabilité.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR BRIVLERA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (POPULATION AIT OU POPULATION PRÉSENTANT DES CRISES AIT)

Résultat d'intérêt	Étude 1252			Étude 1253		Étude 1254		Étude 1358		
	BRV 50 mg (N = 99)	BRV 100 mg (N = 100)	PL (N = 100)	BRV 50 mg (N = 101)	PL (N = 96)	BRV (N = 323)	PL (N = 108)	BRV 100 mg (N = 252)	BRV 200 mg (N = 249)	PL (N = 259)
<b>Sans crises (crises épileptiques de type 1, 2 et 3))</b>										
Sans crises, n (%)	0	4 (4,0)	0	4 (4,0)	0	5 (1,5)	0	13 (5,2)	10 (4,0)	2 (0,8)
Valeur P (BRV c. PL)	PPC	0,121	-	0,122	-	0,337	-	0,003	0,019	-
<b>Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles (type 1) dans la période allant du début de l'étude au terme du traitement</b>										
Réduction médiane en pourcentage	26,83	32,45	17,03	30,47	17,75	26,92	18,93	37,2	35,6	17,6
Comparaison avec PL : différence médiane avec PL valeur P			-		-		-	15,8 < 0,001	18,1 < 0,001	-
<b>Taux de réponse : réduction de 50 % de la fréquence des crises partielles (type 1) dans la période allant du début de l'étude au terme du traitement</b>										
Personnes qui répondent, n (%)	27 (27,3)	36 (36,0)	20 (20,0)	33 (32,7)	16 (16,7)	30 (30,3)	16 (16,7)	38 (38,9)	37 (37,8)	21 (21,6)
RC (BRV c. PL) : IC à 95 % valeur P			-		-		-	2,39 1,6 à 3,6 < 0,001	2,19 1,5 à 3,3 < 0,001	-
Décès, n (%) <sup>a</sup>	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0	1 (0,3)	0	0	2 (0,8)	0
Patients ayant subi ≥ 1 IIAT, n (%)	62 (62,6)	63 (63,0)	53 (53,0)	76 (75,2)	69 (70,4)	237 (66,0)	79 (65,3)	173 (68,4)	167 (66,8)	155 (59,4)
Patients ayant subi ≥ 1 IIG, n (%)	4 (4,0)	2 (2,0)	6 (6,0)	4 (4,0)	0	19 (5,3)	9 (7,4)	8 (3,2)	8 (3,2)	9 (3,4)

## SOMMAIRE DU PCEM SUR BRIVLERA

Résultat d'intérêt	Étude 1252			Étude 1253		Étude 1254		Étude 1358		
	BRV 50 mg (N = 99)	BRV 100 mg (N = 100)	PL (N = 100)	BRV 50 mg (N = 101)	PL (N = 96)	BRV (N = 323)	PL (N = 108)	BRV 100 mg (N = 252)	BRV 200 mg (N = 249)	PL (N = 259)
ACEI, n (%)	5 (5,1)	5 (5,0)	4 (4,0)	6 (5,9)	2 (2,0)	22 (6,1)	6 (5,0)	21 (8,3)	17 (6,8)	10 (3,8)
<b>IIAT notables (≥ 1 IIAT du même SO), n (%)</b>										

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; AIT = analyse selon l'intention de traiter; BRV = brivaracétam; c. = contre; IIAT = incident indésirable apparu au traitement; IIG = incident indésirable grave; MSIÉ = mort subite et inexplicée en épilepsie; PL = placebo; PPC = ne peut pas être calculé; RC = rapport de cotes; SO = système organique.

<sup>a</sup>Causes de décès : Étude 1252 : n = 1 dans le groupe PL, dû à un sepsis probablement pas relié au médicament à l'étude. Étude 1253 : n = 2, 1 dans le groupe BRV à raison de 20 mg/jour et 1 dans le groupe BRV à raison de 50 mg/jour. Dans ce dernier groupe, le décès est dû à une hypoxie cérébrale qui serait liée au médicament à l'étude. Étude 1254 : n = 1 par noyade dans le groupe BRV, sans lien probablement avec le médicament à l'étude. Étude 1358 : n = 2 dans le groupe BRV à la dose de 200 mg/jour. Un décès associé à la MSIÉ, l'autre d'origine inconnue; les deux décès ne sont pas considérés comme étant reliés au médicament à l'étude.

<sup>b</sup>Variation de poids moyenne dans la période allant du début de l'étude au moment de la dernière valeur mesurée dans la période de traitement.

Sources : rapports d'étude clinique 1252<sup>14</sup>, d'étude clinique 1253<sup>15</sup>, d'étude clinique 1254<sup>16</sup> et d'étude clinique 1358<sup>17</sup>