



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

BRIVARACÉTAM

(Brivlera — UCB Canada)

Indication : les crises épileptiques partielles chez le patient atteint d'épilepsie

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le brivaracétam en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques partielles chez l'adulte dont l'épilepsie est mal maîtrisée par le traitement classique, sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

Critères cliniques :

- Le patient est traité par deux antiépileptiques ou plus.
- Le patient n'est pas traité par le lévétiracétam.
- Les antiépileptiques moins coûteux sont inefficaces ou contraindiqués.

Conditions :

- Le patient est sous les soins d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'épilepsie.
- Le coût journalier du traitement par le brivaracétam ne devrait pas dépasser le coût journalier du traitement par les autres options thérapeutiques d'appoint.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), dont la durée va de 12 à 16 semaines (étude 1252 [N = 399], étude 1253 [N = 400], étude 1254 [N = 480] et étude 1358 [N = 768]), constatent que le brivaracétam à raison de 50 mg à 200 mg par jour amène en général une réduction des crises épileptiques partielles statistiquement plus grande que celle observée avec le placebo chez des patients de 16 ans ou plus dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée par un traitement de fond composé d'un à trois antiépileptiques. De plus, la proportion de patients chez qui les crises épileptiques diminuent de 50 % est plus grande avec le brivaracétam qu'avec le placebo.
2. Dans les études 1252, 1253 et 1254, [REDACTED] dans le sous-groupe de patients prenant du lévétiracétam au moment de référence. À l'inverse, chez les patients qui ne sont pas traités par le lévétiracétam au début de l'étude, [REDACTED].

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 septembre 2016; réexamen du CCEM — le 18 janvier 2017

Avis de recommandation finale — le 25 janvier 2017

© ACMTS, 2017

page 1 sur 8
SR0484

3. Selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le cout annuel moyen du traitement par le brivaracétam au prix indiqué de 4,32 \$ le comprimé est inférieur à celui du lacosamide (3 154 \$ par patient contre 3 408 \$ par patient), à celui du pérampanel (3 449 \$ par patient) et à celui de l'eslicarbazépine (3 489 \$), mais supérieur à celui d'autres antiépileptiques utilisés en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques partielles.

À souligner :

1. Une métaanalyse en réseau présentée par le fabricant démontre qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le brivaracétam et le lacosamide, le pérampanel et l'eslicarbazépine des points de vue de l'efficacité, des incidents indésirables graves, de l'abandon de traitement toutes causes confondues, de l'abandon de traitement pour cause d'effets indésirables, des étourdissements, de la fatigue et de la somnolence. Toutefois, plusieurs limites de cette métaanalyse en réseau restreignent la possibilité de se prononcer quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du brivaracétam.
2. Le CCEM note que – comme il a été établi au préalable dans la revue systématique du brivaracétam par le PCEM – plusieurs épileptiques connus et moins coûteux, outre le lacosamide, le pérampanel et l'eslicarbazépine, sont des comparateurs appropriés en tant qu'options d'appoint dans le traitement des crises épileptiques partielles chez le patient dont l'épilepsie est mal maîtrisée par le traitement classique. Il s'agit notamment, sans toutefois s'y limiter, du lévétiracétam, de la lamotrigine, de la gabapentine et du clobazam.
3. Le CCEM fait remarquer que l'utilisation du brivaracétam en association avec l'eslicarbazépine, le pérampanel ou le lacosamide n'a pas été étudiée et que le traitement combiné réunissant le brivaracétam et l'un ou l'autre de ces médicaments reviendrait plus cher que d'autres associations d'antiépileptiques.

Contexte :

Le brivaracétam est indiqué en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques partielles chez l'adulte épileptique dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par le traitement classique. La monographie recommande la dose initiale de 50 mg deux fois par jour (100 mg par jour). 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). Le 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. La présente revue systématique porte exclusivement sur les comprimés.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur le brivaracétam, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes aux prises avec des crises épileptiques partielles.

Observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu de commentaires de groupes de patients au sujet du brivaracétam. Voici le résumé des principales observations sur le pérampanel (Fycompa) transmises au PCEM, jugées pertinentes pour les besoins du présent examen. Deux groupes de défense des intérêts de patients ont répondu à la demande de rétroaction au sujet du pérampanel :

- Les crises épileptiques partielles ont des répercussions sur pratiquement tous les aspects de la vie, comme des retards de développement, des affections concomitantes, la perte d'autonomie, l'incapacité de décrocher ou de conserver un emploi, l'incapacité de conduire un véhicule motorisé et de conserver le permis de conduire. La crise épileptique incontrôlée met souvent le patient en danger, par exemple, lorsque la crise survient pendant qu'il se déplace en autobus, qu'il magasine ou qu'il traverse une rue. Le fait de ne pas savoir quand surgira la crise génère de l'anxiété chronique ou d'autres troubles de l'humeur. Le regard que porte la société sur les personnes atteintes d'épilepsie est empreint de préjugés en général, et ces personnes subissent de la stigmatisation, de la discrimination et se voient mises à l'écart.
- L'utilité des pharmacothérapies actuelles est limitée par leurs effets indésirables, notamment des troubles cognitifs ou comportementaux, la fatigue, les sautes d'humeur, la dépression, les idées suicidaires et l'épuisement.
- Les pharmacothérapies actuelles sont inefficaces chez certains qui voient leur maladie incontrôlée en dépit du traitement. Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition un nouvel antiépileptique qui réduirait la fréquence des crises, qui améliorerait leur qualité de vie, qui occasionnerait moins d'effets indésirables tout en étant abordable et accessible.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe quatre ECR multicentriques de phase 3, à double insu, à groupes parallèles et comparatifs avec placebo. L'étude 1252 (N = 399), l'étude 1253 (N = 400), l'étude 1254 (N = 480) et l'étude 1358 (N = 768) ont recruté des personnes épileptiques aux prises avec des crises partielles incontrôlées, évoluant vers la crise généralisée dans certains cas, en dépit d'un traitement comprenant d'un à trois antiépileptiques. Elles ont exclu les personnes présentant des crises en série, des crises partielles simples sensorielles ou l'état de mal épileptique. Les études 1252, 1253 et 1358 ont réparti de manière aléatoire leurs participants dans les groupes du brivaracétam à une dose allant de 5 mg à 200 mg par jour et du placebo apparié; la revue systématique du PCEM s'attarde exclusivement au médicament aux doses autorisées par Santé Canada, soit de 50 mg à 200 mg par jour. L'étude 1254, qui examine le médicament à une dose variable, a réparti ses participants au hasard dans les groupes du brivaracétam à raison d'une dose initiale de 20 mg par jour, qui passe à 50 mg par jour, 100 mg par jour ou 200 mg par jour dans la période de détermination de la dose, et du placebo apparié. La durée du traitement à double insu est de 12 semaines sauf dans l'étude 1254 où elle est de 16 semaines (c.-à-d. période d'adaptation posologique de 8 semaines et période de dose d'entretien de 8 semaines).

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., pérampanel, lacosamide, eslicarbazépine, anciens antiépileptiques utilisés en appoint), l'absence de validation des paramètres mesurés et d'écart minimaux d'importance clinique dans ces mesures dans le contexte de l'épilepsie, l'absence d'adaptation posologique

dans les essais cliniques où le médicament est employé à une dose fixe et la brièveté du traitement pour une intervention prévue pour un usage de longue durée.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Les crises épileptiques, plus précisément :
 - La proportion de patients qui ne traversent pas de crises (réduction de 100 % des crises quelle que soit leur nature).
 - La diminution de la fréquence des crises épileptiques partielles en une semaine ou en 28 jours (étude 1358 seulement) dans la période allant du début de l'étude à la fin du traitement, principal critère d'évaluation de l'efficacité de tous les essais cliniques.
 - La proportion de patients qui connaissent une réduction minimale des crises de 50 %.
- Résultats rapportés par les patients :
 - La qualité de vie selon le questionnaire Quality of Life in Epilepsy 31 (QOLIE-31) — qui mesure l'inquiétude générée par les crises, les activités de la vie quotidienne et le fonctionnement social, la vitalité et la fatigue, le bien-être émotionnel, la fonction cognitive, les effets des médicaments, l'état de santé et la qualité de vie en général durant la période de traitement.
 - La qualité de vie selon l'échelle visuelle analogique (ÉVA) de l'EuroQoL 5-Dimensions (EQ-5D) — instrument générique de mesure de la qualité de vie utilisé par le patient pour coter sa santé sur une échelle allant de l'état le pire à l'état le mieux qu'on puisse imaginer.
- L'impression globale de changement selon l'échelle d'évaluation globale du patient (P=GES) ou celle du clinicien (C=GES), évaluation effectuée au terme du traitement par le patient et par le chercheur, qui couvre la période commençant au début de l'essai clinique.

Efficacité

- Ce n'est que dans l'étude 1358 que la proportion de patients libres de crises épileptiques est statistiquement plus grande avec le brivaracétam qu'avec le placebo :
 - étude 1358 : 5,2 % (P = 0,003) à la dose de 100 mg par jour et 4,0 % (P = 0,019) à la dose de 200 mg par jour.
- La fréquence hebdomadaire des crises épileptiques (ou en 28 jours dans l'étude 1358) est statistiquement plus basse avec le brivaracétam qu'avec le placebo, sauf dans la comparaison entre le brivaracétam à raison de 50 mg par jour et le placebo dans l'étude 1252 et entre le brivaracétam toutes doses combinées et le placebo dans l'étude 1254, où la différence n'est pas statistiquement significative. La différence médiane de réduction en pourcentage de la fréquence des crises épileptiques partielles entre le brivaracétam et le placebo va comme suit :
 - étude 1252 : -19,35 % (P = 0,004) à la dose de 100 mg par jour;
 - étude 1253 : -15,69 % (P = 0,003) à la dose de 50 mg par jour;
 - étude 1358 : -15,8 % (P < 0,001) à la dose de 100 mg par jour et -18,1 % (P < 0,001) à la dose de 200 mg par jour;
 - la différence minimale d'importance clinique avec le placebo sur ce plan serait de 20 %; la différence entre le brivaracétam et le placebo reste en deçà de cette proportion.
- Les études 1252, 1253 et 1254 examinent la différence médiane de réduction en pourcentage de la fréquence des crises épileptiques partielles dans le sous-groupe de

patients traités également par le lévétiracétam. Chez les patients qui prennent du lévétiracétam au début de l'étude, toutes les comparaisons entre le brivaracétam et le placebo se soldent par une différence non statistiquement significative, tandis que chez les patients non traités par le lévétiracétam, toutes les comparaisons aboutissent à une différence statistiquement significative.

- La proportion de patients jouissant d'une réduction de 50 % de leurs crises est statistiquement plus grande avec le brivaracétam qu'avec le placebo, à l'exception du groupe du brivaracétam à la dose de 50 mg par jour dans l'étude 1252. Le rapport de cotes entre le brivaracétam et le placebo quant à la réduction de 50 % de la fréquence des crises va comme suit :
 - étude 1252 : 2,13 (IC à 95 % de 1,11 à 4,10) ($P = 0,023$) à la dose de 100 mg par jour;
 - étude 1253 : 2,51 (IC à 95 % de 1,27 à 4,96) ($P = 0,008$) à la dose de 50 mg par jour;
 - étude 1254 : 2,18 (IC à 95 % de 1,24 à 3,81) ($P = 0,006$) toutes doses de brivaracétam combinées;
 - étude 1358 : 2,39 (IC à 95 % de 1,6 à 3,6) ($P < 0,001$) à la dose de 100 mg par jour et 2,19 (IC à 95 % de 1,5 à 3,3) ($P < 0,001$) à la dose de 200 mg par jour;
 - la différence minimale d'importance clinique dans la proportion de patients au taux de réponse de 50 % est de 15 %; il appert donc que les résultats sont importants sur le plan clinique.
- Les données statistiques descriptives relatives au QOLIE-31-P et à l'ÉVA EQ-5D [REDACTED]
- Dans l'ensemble, les résultats de l'évaluation P-GES et de l'évaluation I-GES indiquent que [REDACTED]
- Le fabricant a procédé à une métaanalyse en réseau bayésienne pour comparer le brivaracétam et le lacosamide, le pérampanel, l'eslicarbazépine et le rétigabine (pas offert au Canada). La métaanalyse révèle l'absence de différence d'efficacité statistiquement significative entre le brivaracétam et les autres antiépileptiques utilisés en appoint. Cependant, ces résultats ne permettent pas de conclure à l'équivalence ou à la non-infériorité de ces médicaments. La métaanalyse en réseau voit sa portée limitée par plusieurs aspects : absence d'analyses par sous-groupe de la population où le brivaracétam est indiqué (c.-à-d. les personnes âgées de 18 ans ou plus), choix des comparateurs, plus précisément la comparaison avec des antiépileptiques qui ne sont pas d'usage autorisé au Canada, et exclusion de médicaments employés comme traitement d'appoint chez les patients réfractaires dans la pratique clinique au Canada.
- Le PCEM a répertorié une comparaison indirecte publiée entre le brivaracétam et le lévétiracétam. L'analyse ne constate pas de différence d'efficacité statistiquement

significative entre les deux médicaments, et ce, à toutes les doses. Toutefois, nombre des doses en question, tant pour le brivaracétam que pour le lévétiracétam, ne sont pas autorisées par Santé Canada, les antiépileptiques utilisés au moment de référence ne sont pas de même nombre dans les études qui font l'objet de la comparaison indirecte et, dans certaines études sur le brivaracétam, des patients sont traités par les deux médicaments.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- 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. Les incidents indésirables graves les plus courants sont les convulsions, tant dans les groupes du brivaracétam (1,0 % à 1,9 % des patients) que dans les groupes du placebo (0,8 % à 3,0 % des patients). On dénombre un décès dans les groupes du placebo et quatre dans les groupes du brivaracétam, dont un seul causé par une hypoxie cérébrale pourrait être attribué au brivaracétam.
- 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 le principal motif d'abandon dans les groupes du brivaracétam (0,4 % à 2,0 % des patients) et dans les groupes du placebo (0,4 % à 1,0 % des patients).
- 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. La somnolence est plus fréquente avec le brivaracétam (6,1 % à 19,4 % des patients) qu'avec le placebo (4,1 % à 7,7 % des patients). Les étourdissements et la fatigue sont également des effets indésirables plus fréquents avec le brivaracétam qu'avec le placebo. La céphalée, effet indésirable relativement courant, est le lot d'une même proportion de patients traités par le brivaracétam que de patients traités par le placebo.
- La période de traitement des essais cliniques (12 à 16 semaines) n'est pas assez longue pour caractériser l'innocuité à long terme du brivaracétam.
- La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant indique que [REDACTED]

[REDACTED] Comme il a été mentionné déjà, les limites importantes de la métaanalyse en réseau éliminent toute possibilité de tirer des conclusions fermes quant à l'innocuité comparative du brivaracétam.

- Dans la comparaison indirecte entre le brivaracétam et le lévétiracétam recensée par le PCEM, la proportion de patients subissant des incidents indésirables est du même ordre pour les deux interventions, sauf que la probabilité d'étourdissements serait moindre avec le lévétiracétam qu'avec le brivaracétam à haute dose. Nous avons noté déjà en quoi la portée de cette analyse peut être limitée.

Cout et rentabilité

Le prix du brivaracétam indiqué par le fabricant est de 4,32 \$ le comprimé, quelle que soit la teneur (10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg ou 100 mg); le cout journalier du traitement est donc de 8,64 \$.

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le brivaracétam au lacosamide, au pérampanel et à l'eslicarbazépine en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques partielles chez des adultes dont l'épilepsie est mal maîtrisée par le traitement classique. Elle adopte la perspective d'un régime d'assurance médicaments public au Canada. Elle repose sur l'hypothèse de l'efficacité et de l'innocuité semblables du brivaracétam et des comparateurs évalués en se fondant sur les résultats d'une métaanalyse en réseau parrainée par le fabricant. La liste des médicaments assurés du Programme de médicaments de l'Ontario est la source d'information sur le coût du lacosamide, du pérampanel et de l'eslicarbazépine. Au coût du médicament s'ajoutent une marge bénéficiaire de 8 % et des honoraires de pharmacien de 8,83 % par quantité suffisante pour 30 jours. L'analyse incorpore une distribution uniforme des doses quotidiennes dans la gamme des doses d'entretien recommandées pour le brivaracétam et ses comparateurs; l'hypothèse n'a d'influence que sur le coût annuel estimé du lacosamide, lequel, à l'encontre des autres médicaments, n'est pas du même prix dans toutes les teneurs.

Le fabricant conclut qu'à 3 513 \$ par patient, le coût annuel moyen pondéré selon la dose du brivaracétam est inférieur de 275 \$ à celui du lacosamide (3 788 \$ par patient), de 319 \$ à celui du pérampanel (3 833 \$ par patient) et de 363 \$ à celui de l'eslicarbazépine (3 876 \$ par patient).

Les principales limites de l'analyse du fabricant tiennent à l'incertitude au sujet de l'hypothèse de similitude clinique, à l'omission de traitements d'appoint moins coûteux des crises épileptiques partielles réfractaires, dont le lévétiracétam, à la faible probabilité d'une utilisation uniforme des doses en pratique clinique et à l'omission de basses doses pour certains comparateurs, ce qui entraîne un biais favorable aux comparateurs à prix unique.

Dans ses propres analyses, le PCEM a fait abstraction des honoraires de pharmacien et de la marge bénéficiaire. Il a revu également la distribution des doses d'après des données sur l'utilisation, bien qu'il ait trouvé difficile de comparer les données sur l'utilisation des médicaments évalués ici en raison de pratiques d'exécution d'ordonnance inefficaces (c.-à-d. choix de comprimés de basse teneur pour obtenir la dose quotidienne alors que cela aurait été plus efficace d'utiliser des comprimés à plus haute teneur en moins grande quantité). À raison de 4,32 \$ le comprimé et selon les hypothèses du fabricant quant aux doses, le coût annuel moyen du traitement par le brivaracétam (3 154 \$ par patient) est moindre que celui du lacosamide (3 408 \$ par patient), que celui du pérampanel (3 449 \$ par patient) et que celui de l'eslicarbazépine (3 489 \$) conformément aux prix figurant sur la liste des médicaments assurés en 2016 du Programme de médicaments de l'Ontario. Au vu des pratiques de distribution des médicaments inefficaces, la question des coûts réels du brivaracétam et des comparateurs évalués est teintée d'une grande incertitude.

Le brivaracétam coûte beaucoup plus cher que le lévétiracétam (coût annuel allant de 397 \$ à 1 098 \$), et une comparaison indirecte publiée ne décelé pas de différence d'efficacité significative entre les deux médicaments. Le brivaracétam est également plus coûteux que la plupart des autres comparateurs utilisés comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques partielles réfractaires.

Membres du CCEM :

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

Absences :

Le 21 septembre 2016 : quatre membres sont absents.

Le 18 janvier 2017 : aucune absence.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent 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 publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et s'il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient 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 ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

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 du pays, ou du fabricant du médicament.