



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

STIRIPENTOL

(Diacomit — Biocodex SA)

**Indication : épilepsie myoclonique sévère de la petite enfance
(Syndrome de Dravet)**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que stiripentol soit inscrit sur la liste des médicaments en combinaison avec le clobazam et le valproate comme traitement auxiliaire pour les crises généralisées tonico-cloniques réfractaires chez les patients atteints d'épilepsie myoclonique sévère de la petite enfance (syndrome de Dravet) dont les crises ne sont pas adéquatement maîtrisées avec le clobazam et le valproate utilisés seuls, sous les conditions suivantes :

Conditions :

- Le patient est suivi par un neurologue.
- La réduction du prix du médicament doit amener le rapport cout-efficacité à un niveau acceptable.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR), STICLO-France [N = 42] et STICLO-Italie [N = 23]) ont démontré qu'un traitement composé de Stiripentol, en combinaison avec le clobazam et le valproate, entraîne une réduction statistiquement et cliniquement significative de la fréquence des crises chez les patients atteints du syndrome de Dravet.
2. D'après une estimation à 104 491 \$ du cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), le Programme d'examen commun des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a conclu que Stiripentol n'est pas une option de traitement rentable au prix indiqué (6,37 \$ par capsules ou sachets de 250 mg et 12,73 \$ par capsules ou sachets de 500 mg).

Contexte :

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 le clobazam et le valproate utilisés seuls. Stiripentol se présente sous forme de capsules ou de poudre pour suspension de 250 mg ou 500 mg à la posologie recommandée de 50 mg/kg/jour, laquelle peut être divisée en 2 à 3 doses par jour.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le PCEM : un examen systématique des ECR portant sur Stiripentol, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients concernant les résultats et enjeux importants pour ces derniers et les soignants.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations fournies par un groupe de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM.

- Le syndrome de Dravet est une forme sévère d'épilepsie ; les crises sont graves et difficiles à maîtriser. Tous les aspects de la vie de l'enfant peuvent être touchés, y compris sa scolarité, son indépendance, ses activités sociales, ses relations amicales, ses relations familiales, sa mobilité, sa sécurité et ses émotions.
- Le syndrome de Dravet est souvent accompagné d'un retard du développement et de problèmes médicaux (y compris les troubles du spectre autistique) entraînant des difficultés d'ordre social et comportemental ainsi que des troubles de la motricité.
- Le syndrome de Dravet est aussi gravissime pour la famille. Les frères et sœurs de l'enfant atteint du syndrome s'inquiètent systématiquement pour ce dernier et se sentent parfois ignorés. Les parents vivent fréquemment des tensions au sein de leur mariage, lesquelles résultent parfois en la rupture de leur mariage, des difficultés financières et un stress continu.
- De nombreux antiépileptiques sont utilisés pour maîtriser les crises et les effets indésirables lorsque plusieurs médicaments sont ajoutés et que les posologies sont augmentées.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM incluait deux essais en double insu, contrôlés par placebo et composés de patients atteints du syndrome de Dravet : STICLO-France (N = 42) et STICLO-Italie (N = 23). 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 en double insu 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 a été administré à tous les participants de l'étude (ajouté au clobazam et au valproate).

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM.

Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- La disparition totale des crises – correspondant à la proportion de patients qui ne présentaient aucune crise au cours du deuxième mois de la phase de traitement en double insu.

- La proportion de répondeurs au traitement – correspondant aux enfants qui ne satisfaisaient pas aux critères des non-répondeurs :
 - Aucune diminution de $\geq 50\%$ du nombre de crises généralisées cloniques ou tonico-cloniques au cours du deuxième mois de la phase en double insu par rapport au nombre de crises notées lors de la période de référence au bout de deux mois de traitement.
 - Les abandons en raison de l'apparition d'un état de mal épileptique
 - Une augmentation de $\geq 50\%$ du nombre de crises par rapport à la période de référence, dans un délai de 0 à 20 jours après l'entrée dans la phase en double insu
 - Une augmentation de $> 50\%$ du nombre de crises au cours de la période de référence par rapport à la phase précédent celle-ci. En outre, pendant le premier mois de la phase en double insu, le nombre de crises n'est pas revenu au chiffre précédent la période de référence.
- Le pourcentage d'enfants présentant une diminution de $\geq 50\%$ de crises au cours du deuxième mois de la phase en double insu par rapport à la période de référence.
- Le nombre de crises généralisées tonico-cloniques au cours de la phase en double insu par rapport à la période de référence.
- Les effets indésirables graves, le nombre total d'effets indésirables et abandons en raison d'effets indésirables.

L'objectif premier des deux études a été la proportion de répondeurs au cours de la phase en double insu.

Efficacité

- 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 en double insu, alors que tous les patients des groupes placebo ont continué à subir au moins une crise clonique ou tonico-clonique (valeurs de *P* non signalées).
- Le pourcentage de répondants était statistiquement significativement plus élevé dans les groupes recevant Stiripentol par rapport aux groupes placebo :
 - STICLO-France : 15 patients (71,4 %) avec Stiripentol contre 1 patient (5,0 %) dans le groupe placebo ; différence entre les traitements de 66,4 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 42,2 % à 85,7 %).
 - STICLO-Italie : 8 patients (66,7 %) recevant Stiripentol contre 1 patient (9,1 %) dans le groupe placebo ; différence entre les traitements de 57,6 % (l'IC à 95 % n'a pas été signalé).
- Le pourcentage d'enfants présentant une diminution de crises d'au moins 50 % pendant le deuxième mois de la phase en double insu était statistiquement significativement plus élevé dans les groupes recevant Stiripentol par rapport au groupe placebo :
 - STICLO-France : 15 patients (71,4 %) recevant Stiripentol contre 1 patient (5,0 %) dans le groupe placebo ($P < 0,00002$).
 - STICLO-Italie : 8 patients (73 %) recevant Stiripentol contre 1 patient (11 %) dans le groupe placebo (valeur de *P* non signalée).

- La diminution du nombre de crises par rapport à la valeur de départ est plus importante chez les groupes recevant Stiripentol comparativement aux groupes placebo durant le premier mois de la phase en double insu :
 - STICLO-France : le nombre de crises est passé de 17,9 à 2,7 dans le groupe recevant Stiripentol, mais a augmenté de 18,5 à 23,8 dans le groupe placebo ($P < 0,001$ entre les groupes).
 - STICLO-Italie : le nombre de crises est passé de 33,6 à 4,7 dans le groupe recevant Stiripentol, mais a augmenté de 27,4 à 29,0 dans le groupe placebo ($P 0,05 <$ entre les groupes).
- La diminution du nombre de crises par rapport à la valeur de départ était également plus élevée chez les groupes recevant Stiripentol comparativement aux groupes placebo pendant le deuxième mois de la phase en double insu :
 - STICLO-France : le nombre de crises a diminué de 17,9 à 5,2 dans le groupe recevant Stiripentol et de 18,5 à 13,8 dans le groupe placebo ($P < 0,002$ entre les groupes).
 - STICLO-Italie : le nombre de crises a diminué de 33,6 à 9,8 dans le groupe recevant Stiripentol et de 27,4 à 16,7 dans le groupe placebo (différence non significative).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - STICLO-France : 28,6 % avec Stiripentol et 15 % avec le placebo.
 - STICLO-Italie : aucun événement indésirable grave n'a été signalé.
- La proportion de patients ayant déclaré au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - STICLO-France : 100 % avec Stiripentol et 45 % avec le placebo.
 - STICLO-Italie : 83 % avec Stiripentol et 27 % avec le placebo.
- La proportion de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'événements indésirables était la suivante :
 - STICLO-France : 4,8 % avec Stiripentol et 10 % avec le placebo.
 - STICLO-Italie : 8,3 % avec Stiripentol et 0 % avec le placebo.
- Les événements indésirables les plus fréquemment signalés dans le groupe recevant Stiripentol dans l'étude STICLO-France incluent la somnolence, la perte de l'appétit et la perte de poids ; dans l'étude STICLO-Italie, les patients du groupe recevant Stiripentol étaient plus susceptibles de présenter une somnolence, des troubles du comportement et une perte de l'appétit.

Coût et rentabilité

Le fabricant a fourni une analyse coût-utilité basée sur le modèle de Markov sur un horizon de temps de cinq ans pour les patients atteints du syndrome de Dravet dont les crises n'étaient pas maîtrisées avec une combinaison de clobazam et de valproate. La population cible était fondée sur les caractéristiques de base des patients énumérées dans les essais STICLO-France et STICLO-Italie. Le modèle se composait de 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 à ≥ 50 % < 100 % de réduction de la fréquence des crises. Les patients pouvaient rester à l'état CIC, passer à l'état PC ou AC, ou décéder. Les probabilités de transition entre les états de santé sont extraites des essais STICLO-France et STICLO-Italie. Les probabilités de décès sont extraites de l'étude DIAVEY.

Les couts comprennent les frais de médicaments, les modifications des couts du traitement, les couts liés à l'état épileptique et les couts utilisés de gestion de l'état de mal épileptique. Les valeurs utilitaires sont extraites d'une étude sur le syndrome de Lennox-Gastaut, une forme d'encéphalopathie épileptique que le fabricant considère comme étant similaire au syndrome de Dravet. Le fabricant a indiqué que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) pour Stiripentol en combinaison avec le clobazam et le valproate était de 50 122 \$ par rapport au clobazam et au valproate utilisés seuls.

Le PCEM a fait état des limitations importantes suivantes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- Le fabricant a présumé que les crises n'étaient pas adéquatement contrôlées chez les patients du groupe de comparaison (recevant uniquement le clobazam et le valproate) (< 50 % de réduction de la fréquence des crises) et que le décès de ces derniers était inévitable. D'après les preuves apportées par les essais STICLO-France et STICLO-Italie, entre 5 % et 9,1 % des patients recevant uniquement le clobazam et le valproate ont démontré une réduction du nombre de crises d'au moins 50 %. Le PCEM a examiné l'incidence de la variation de la répartition des patients sur les états de santé CIC et AC dans le groupe recevant uniquement le clobazam et le valproate.
- Les valeurs utilitaires reposaient sur un résumé d'une conférence extrait d'une étude portant sur le syndrome de Lennox-Gastaut. Le PCEM a également examiné les valeurs utilitaires alternatives.
- Le modèle n'a pas été ajusté selon l'augmentation prévue du poids et les ajustements de posologie correspondants inhérents à la croissance du patient sur un horizon temporel de cinq ans. Le PCEM a considéré des poids alternatifs chez les patients.
- Le modèle reposait sur la supposition que l'efficacité de Stiripentol après deux mois était maintenue pendant plus de cinq ans et n'a pas pris la baisse potentielle de l'effet du traitement en considération. Le modèle du fabricant ne permettait pas de réanalyse pour évaluer l'impact de cette hypothèse.
- Le fabricant a présumé que les patients recevant Stiripentol et dont les crises n'étaient pas adéquatement maîtrisées après deux mois de traitement retourneraient à un traitement composé uniquement de clobazam et de valproate. Selon l'opinion d'experts cliniques, les patients atteints du syndrome de Dravet devraient suivre un traitement de Stiripentol sur une période de 3 à 6 mois avant que des évaluations cliniques sur l'efficacité de ce médicament ne soient entreprises. Le PCEM a calculé le cout des traitements pour la première année en incluant 4 mois de traitement avec Stiripentol (au lieu de 2 mois).

En tenant compte de ces limitations, le PCEM a découvert que le RCUD de Stiripentol en combinaison avec le clobazam et le valproate par rapport au RCUD du clobazam et du valproate utilisés seuls variait entre 51 160 \$ et 120 419 \$ par AVAQ obtenue, avec une estimation probable de 104 491 \$ par AVAQ obtenue.

Au prix soumis (6,37 \$ par capsule ou sachet de 250 mg et 12,73 \$ par capsule ou sachet de 500 mg), un traitement composé de Stiripentol présente un cout supplémentaire de 38,20 \$ par patient et par jour (sur la base d'un poids de 30 kg) s'il est combiné au clobazam (0,01 \$ à 0,44 \$ par jour pour 0,5 mg/kg/jour à 1 mg/kg/jour, à une dose maximale de 40 mg par jour) et à l'acide valproïque (de 0,27 \$ à 1,43 \$ par jour pour 15 mg/kg/jour à 60 mg/kg/jour).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- La posologie du clobazam était inférieure à la posologie recommandée utilisée dans la pratique clinique canadienne. Stiripentol augmente la concentration plasmatique du clobazam et du norclobazam, le métabolite actif du clobazam, ce qui a pu influencer l'efficacité observée de Stiripentol dans les études incluses. L'étendue des bienfaits cliniques de Stiripentol comme traitement auxiliaire chez les patients recevant le clobazam à une posologie s'alignant davantage avec celle utilisée au Canada est incertaine.
- Stiripentol inhibe les isoenzymes de cytochrome P450, par conséquent, les concentrations plasmatiques d'autres médicaments antiépileptiques doivent être surveillées et un ajustement des posologies peut s'avérer nécessaire.
- Les études incluses étaient composées d'échantillons de petite taille et ont été menées sans calculs de puissance. Cependant, le syndrome de Dravet est une affection rare, ce qui rend le recrutement des patients difficile.
- La validité et fiabilité de l'utilisation d'un journal par parent ou soignant pour enregistrer la fréquence des crises du patient est incertaine.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté que les données probantes étaient insuffisantes dans les domaines suivants :

- La comparaison directe de Stiripentol aux autres traitements auxiliaires potentiels actifs.
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de Stiripentol.
- Les données sur l'incidence de Stiripentol sur l'état de mal épileptique, l'utilisation des soins de santé, la qualité de vie liée à la santé, le développement psychomoteur et la mortalité.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 17 septembre 2014

Membres absents :

Un membre du CCEM ne pouvait assister à cette partie de la réunion.

Conflits d'intérêts :

Aucun.

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils.

L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et n'a pas demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations du CCEM, ou comptes rendus de ses conseils, ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document. Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.