



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### PÉRAMPANEL

(Fycompa — Eisai Limited)

Indication : épilepsie, crise partielle

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le pérampanel sur la liste des médicaments assurés en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles chez le patient atteint d'épilepsie non contrôlée de façon satisfaisante par les traitements classiques, conformément aux critères cliniques et à la condition ci-dessous :

#### Critères cliniques :

- Le traitement de l'épilepsie comprend déjà au moins deux antiépileptiques.
- Les antiépileptiques moins coûteux sont inefficaces ou contrindiqués.

#### Condition :

- Le patient est sous les soins d'un médecin spécialiste du traitement de l'épilepsie.

#### Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ont démontré que le pérampanel produisait une diminution statistiquement significative et d'importance clinique de la fréquence des crises en 28 jours comparativement au placebo.
2. Au prix de [REDACTED] indiqué dans la présentation, le pérampanel est moins coûteux que le lacosamide comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles de l'adulte atteint d'épilepsie.

#### À souligner :

Le CCEM fait remarquer que l'usage concomitant de pérampanel et de lacosamide n'a pas été étudié et que cette association s'avérerait plus coûteuse que d'autres associations d'antiépileptiques.

#### Contexte :

L'antiépileptique pérampanel est indiqué comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles de l'adulte atteint d'épilepsie insuffisamment maîtrisée par le traitement classique. La monographie recommande la dose initiale de 2 mg par jour en l'absence d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques. La dose augmente selon la réponse clinique et la tolérance par bonds de 2 mg jusqu'à concurrence de 8 mg par jour, à intervalles de deux

## Programme commun d'évaluation des médicaments

semaines. En présence d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques, la dose initiale est de 4 mg par jour, et elle peut aller jusqu'à 12 mg par jour selon la réponse clinique et la tolérance, au fil d'une augmentation de 2 mg à intervalles d'une semaine.

Le pérampanel est offert en comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg.

### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) — 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 cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### **Observations des patients**

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La diminution du nombre de crises, même si celles-ci ne disparaissent pas complètement, peut se traduire par une amélioration de la qualité de vie du point de vue des possibilités d'emploi ou de la participation à la vie en société et une réduction des appels d'urgence, du transport en ambulance, des hospitalisations, des consultations médicales et des examens diagnostiques.
- La famille de la personne qui traverse des crises épileptiques subit aussi les contrecoups de la maladie. Les aidants se font du souci à l'idée de surprotéger leur proche, sont aux prises avec de l'insomnie, voire de l'épuisement pour certains, accusent une baisse de revenus et doivent renoncer à leurs aspirations professionnelles dans beaucoup de cas.
- Les personnes atteintes d'épilepsie soulignent les effets indésirables des médicaments, intolérables pour certains, notamment l'incapacité de se concentrer, les troubles de mémoire, les sautes d'humeur intempestives, la fatigue, l'insuffisance rénale ou hépatique, la dysfonction sexuelle, la dépression, les idées suicidaires.
- Les groupes espèrent que le pérampanel se révélera bénéfique pour les personnes qui subissent des crises épileptiques incontrôlées ou partiellement contrôlées.

### **Essais cliniques**

Trois essais cliniques de phase III multicentriques, à double insu, en parallèle, comparatifs avec placebo, randomisés et dont l'objectif consiste à déterminer la supériorité du médicament à l'étude, ont satisfait aux critères d'admissibilité de l'examen méthodique. L'étude 304 (N = 390), l'étude 305 (N = 389) et l'étude 306 (N = 712) sont de structure identique, sauf en ce qui concerne les doses de pérampanel. Elles ont recruté des patients de 12 ans ou plus traversant des crises partielles incontrôlées, suivies ou non d'une crise généralisée, tout en étant traités par des antiépileptiques au nombre allant d'un à trois. Dans les études 304 et 305, les participants sont randomisés dans les groupes du pérampanel à la dose de 8 mg par jour, du pérampanel à la dose de 12 mg par jour et du placebo. Dans l'étude 306, les patients sont randomisés dans les groupes du pérampanel à raison de 2 mg par jour, du pérampanel à raison de 4 mg par jour, du pérampanel à raison de 8 mg par jour et du placebo. Dans les trois études, la phase de traitement à double insu dure 19 semaines (adaptation posologique durant 6 semaines, traitement d'entretien durant 13 semaines).

### Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Du lot, le Comité a examiné les critères que voici :

- La variation en pourcentage de la fréquence des crises partielles dans une période de 28 jours.
- Le taux de réponse, c'est-à-dire le pourcentage de participants chez qui la fréquence des crises en 28 jours diminue d'au moins 50 % par rapport à la fréquence initiale durant la phase de traitement à double insu.
- La disparition des crises, soit la proportion de participants complètement exempts de crises.
- La qualité de vie mesurée selon le questionnaire Quality of Life in Epilepsy (QOLIE)-31-P de 31 items évalués par le patient selon une échelle de Likert de quatre à six points.
- L'impression globale de changement du patient ou du clinicien déterminée selon un questionnaire évaluant l'état clinique du patient dans les quatre semaines précédant l'étude, ainsi que la fréquence et la gravité ou l'intensité des crises, les effets indésirables et l'état fonctionnel général durant l'étude en vertu d'une échelle de sept points.

Les trois études ont choisi la variation de la fréquence des crises en 28 jours, par rapport à la fréquence initiale, durant la phase de traitement à double insu comme principal critère de jugement de l'efficacité.

### Résultats

#### Efficacité

- Les trois études ont constaté une réduction médiane en pourcentage de la fréquence des crises en 28 jours statistiquement plus grande avec le pérampanel (à toutes les doses) qu'avec le placebo, à l'exception du groupe du pérampanel à raison de 2 mg dans l'étude 306. La différence médiane (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de variation en pourcentage de la fréquence des crises va comme suit :
  - Pérampanel 4 mg contre placebo : -13,7 % (-23,3 % à -4,5 %) dans l'étude 306.
  - Pérampanel 8 mg contre placebo : -13,5 % (-26,2 % à -1,9 %) dans l'étude 304; -19,1 % (-29,2 % à -8,4 %) dans l'étude 305; -20,1 % (-29,7 % à -10,4 %) dans l'étude 306.
  - Pérampanel 12 mg contre placebo : -14,2 % (-25,0 % à -2,7 %) dans l'étude 304; -13,7 % (-25,2 % à -2,3 %) dans l'étude 305.
- Selon les calculs du PCEM, le risque relatif (IC à 95 %) de baisse minimale de 50 % de la fréquence des crises en 28 jours par rapport à la fréquence initiale s'établit comme suit :
  - Pérampanel 4 mg contre placebo : 1,6 % (1,05 % à 2,52 %) dans l'étude 306.
  - Pérampanel 8 mg contre placebo : 1,5 % (1,03 % à 2,27 %) dans l'étude 304; 2,2 % (1,30 % à 3,60 %) dans l'étude 305; 2,2 % (1,44 % à 3,29 %) dans l'étude 306.
  - Pérampanel 12 mg contre placebo : 1,3 % (0,86 % à 1,97 %) dans l'étude 304; 2,4 % (1,43 % à 3,93 %) dans l'étude 305.
- Quant à l'impression globale de changement du patient, on a noté une différence statistiquement significative entre le pérampanel et le placebo dans les catégories réunies « grande amélioration » et « amélioration » dans le groupe du pérampanel à la dose de 8 mg de l'étude 305 ( $P = 0,0207$ ).

- Pour ce qui est de l'impression globale de changement du clinicien, on a noté une différence statistiquement significative dans les catégories réunies « grande amélioration » et « amélioration » entre le pérampanel à raison de 8 mg et le placebo dans les trois études ( $P < 0,01$ ) et entre le pérampanel à la dose de 4 mg et le placebo dans l'étude 306 ( $P = 0,0063$ ).
- Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour comparer les écarts de scores au questionnaire QOLIE-31-P entre les groupes d'intervention.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Les patients qui ont éprouvé un effet indésirable ou plus étaient en proportion semblable dans les groupes du placebo (54,6 % à 82,6 %) et du pérampanel (61,7 % à 91,8 %). Les effets indésirables les plus fréquents associés au pérampanel relèvent du système nerveux central et se sont manifestés le plus fréquemment par des étourdissements, de la somnolence et des céphalées.
- La proportion de patients ayant subi un effet indésirable grave ou plus était du même ordre dans les groupes du pérampanel et du placebo des trois études (proportion qui varie de 3,3 % à 9,9 % pour le pérampanel et de 4,9 % à 5,0 % pour le placebo).
- Les trois essais cliniques réunis, les abandons pour cause d'effets indésirables vont de 6,7 % à 19,4 % des patients traités par le pérampanel et de 3,8 % à 6,6 % des patients prenant le placebo. Dans les groupes du pérampanel, ces abandons vont en nombre croissant selon la dose; ainsi, la proportion des abandons a été la plus grande dans les groupes du pérampanel à raison de 12 mg (19,4 % dans l'étude 304 et 19,0 % dans l'étude 305).

### **Cout et rentabilité**

Dans son analyse de minimisation des coûts, où seuls les coûts relatifs aux médicaments sont pris en compte, le fabricant a comparé le pérampanel et le lacosamide. Il a supposé que les deux médicaments étaient d'efficacité et d'innocuité semblables sur la foi d'une comparaison indirecte. Dans sa présentation de médicament, il indique que le prix du pérampanel est de [REDACTED] le comprimé ou de [REDACTED] par jour. À la posologie recommandée, le coût annuel du traitement par le pérampanel ([REDACTED]; 4 mg à 12 mg par jour) est inférieur à celui du lacosamide (2 453 \$ à 3 905 \$; 200 mg à 400 mg par jour). Il est cependant plus élevé que celui de la lamotrigine (137 \$ à 675 \$; 100 mg à 500 mg par jour) et que celui du topiramate (433 \$ à 646 \$; 200 mg à 400 mg par jour). Selon la dose, le pérampanel est soit moins cher, soit plus cher, soit de même prix que le lévétiracétam (996 \$ à 2 836 \$; 1 000 mg à 3 000 mg par jour).

### **Autres sujets de discussion :**

Le CCEM note ce qui suit :

- L'analyse des répercussions économiques de l'utilisation concomitante du lacosamide et du pérampanel, effectuée par le PCEM, indique que les économies potentielles que pourrait amener le pérampanel disparaissent en cas d'usage concomitant de ces deux médicaments. En effet, l'association de ces deux médicaments est plus chère que d'autres associations d'antiépileptiques.
- Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts; toutefois, le PCEM estime que l'analyse cout-efficacité, qui examine en profondeur les différences entre le pérampanel et les comparateurs sous l'angle de paramètres cliniques, aurait permis de mieux comprendre la rentabilité de divers traitements.

- La métaanalyse en réseau du fabricant, qui étaye sa thèse de l'efficacité comparable du pérampanel et du lacosamide, est teintée d'incertitude en raison de la grande imprécision de l'estimation indirecte de l'effet.
- La monographie du pérampanel renferme une mise en garde à propos du risque de réactions indésirables de nature comportementale ou psychiatrique, graves ou pouvant mettre la vie du patient en péril, dont l'agressivité, l'hostilité, l'irritabilité, la colère, les idées de meurtre ou les menaces de mort.

### Lacunes de la recherche :

Le CCEM note l'absence de données probantes :

- Issues de comparaisons directes entre le pérampanel et d'autres antiépileptiques comme le lacosamide.
- Sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du pérampanel.
- Sur la dose maximale efficace du pérampanel en présence d'antiépileptiques ayant un effet d'induction du système enzymatique CYP3A.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 18 septembre 2013

#### Membres absents :

Un membre est absent.

#### 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 il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels 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'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.