



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

LACOSAMIDE

(Vimpat – UCB Canada Inc.)

Indication : les crises épileptiques partielles

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Vimpat, dont le nom générique est lacosamide, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics du pays dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles réfractaires (non maîtrisables) conformément aux critères suivants :

- le patient est sous les soins d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ;
- le patient est traité déjà par au moins deux antiépileptiques ;
- les autres antiépileptiques sont inefficaces ou contre-indiqués.

Motifs de la recommandation :

1. Les trois études examinées par le CCCEM démontrent que Vimpat réduit la fréquence des crises comparativement au placebo (comprimé ne contenant pas d'ingrédient actif).
2. Vimpat coûte plus cher que d'autres antiépileptiques.

À souligner :

Le Comité constate que les effets indésirables graves, les problèmes cardiaques et les hospitalisations sont plus nombreux chez les patients traités par Vimpat que chez les patients prenant le placebo.

Contexte :

Vimpat fait partie de la classe des médicaments antiépileptiques. Il agit au cerveau en empêchant la propagation de la décharge épileptique. Son mécanisme d'action précis est inconnu. Santé Canada a autorisé sa commercialisation comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles de l'adulte atteint d'épilepsie dont l'état n'est pas suffisamment maîtrisé par le traitement usuel.

Le médicament se présente en comprimés de 50 mg, de 100 mg, de 150 mg et de 200 mg et en solution de 10 mg/ml prévue pour l'administration intraveineuse; le fabricant ne demande pas

Recommandation en langage clair

l'inscription de la solution sur la liste des médicaments assurés pour le moment. La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour; cette dose devrait être augmentée à 100 mg deux fois par jour une semaine plus tard. Puis, elle augmente de 50 mg deux fois par jour toutes les semaines selon la réponse et la tolérance du patient jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Synthèse des constatations du CCCEM :

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen des études médicales sur Vimpat, l'examen de l'évaluation économique du fabricant du médicament et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des personnes aux prises avec la maladie.

Études cliniques

Il s'agit de trois études examinant Vimpat comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques partielles d'adultes :

- L'étude SP667 multinationale (se déroule dans plus d'un pays) compte 497 participants répartis dans quatre groupes d'intervention : placebo, Vimpat à la dose de 200 mg, Vimpat à la dose de 400 mg et Vimpat à la dose de 600 mg.
- L'étude SP755 multinationale menée auprès de 546 patients comporte trois groupes d'intervention : placebo, Vimpat à la dose de 200 mg et Vimpat à la dose de 400 mg.
- L'étude SP754, qui compte 489 participants, se déroule dans des cliniques aux États-Unis; elle comprend trois groupes d'intervention : placebo, Vimpat à la dose de 400 mg et Vimpat à la dose de 600 mg.

Pour participer aux études, les patients devaient satisfaire les critères que voici : des antécédents de crises partielles durant deux ans malgré le traitement par au moins deux antiépileptiques et le traitement par un ou deux antiépileptiques à dose stable (étude SP667) ou par un à trois antiépileptiques à dose stable (études SP754 et SP755), sans égard à la stimulation vagale (intervention indiquée dans le traitement de certaines formes d'épilepsie). Les médicaments utilisés avant l'étude sont maintenus à leur posologie respective durant l'étude.

Les trois études se déroulent comme suit : d'abord, une « phase d'observation » de huit semaines, puis une phase d'augmentation de la dose de quatre ou de six semaines durant laquelle le traitement par Vimpat ou le placebo s'amorce et la posologie est adaptée et une « phase d'entretien » de 12 semaines au cours de laquelle la dose du médicament à l'étude est stable. La durée des études SP667 et SP754 est de 26 semaines, alors que celle de l'étude SP755 est de 24 semaines.

À la phase d'observation, le nombre moyen de crises en 28 jours dans les groupes d'intervention (à l'exclusion des groupes de Vimpat à la dose de 600 mg) des études SP667, SP755 et SP754 va respectivement de 11 à 13, de 9,9 à 10,3 et de 11,5 à 15. Dans les trois études, une grande proportion des participants ont subi une intervention chirurgicale, proportion qui varie de près de 20 % dans l'étude SP755 à plus de 50 % dans l'étude SP754. Le pourcentage des patients cessant prématurément leur participation à l'étude est de 25 % dans l'étude SP667, de 18 % dans l'étude SP755 et de 22 % dans l'étude SP754. Dans les trois

Recommandation en langage clair

études, le nombre d'abandons est plus élevé dans les groupes de Vimpat que dans le groupe du placebo.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la fréquence des crises, le pourcentage des participants libres de crises, la qualité de vie, les effets indésirables graves, l'arrêt de la participation en raison d'un effet indésirable et le nombre d'hospitalisations.

Les trois études ont pour but principal d'évaluer la variation de la fréquence des crises en 28 jours (changement du nombre de crises durant une période de 28 jours), de la phase d'observation à la phase d'entretien, et la proportion de participants pour qui la fréquence des crises diminue d'au moins 50 % dans la période de 28 jours.

Deux études se penchent sur un aspect d'importance pour les patients et leurs aidants : l'ampleur de la tâche de ces derniers.

Résultats

Dans les trois études, la majorité des participants (plus de 80 %) sont déjà traités par au moins deux antiépileptiques, outre le médicament à l'étude. Le Comité s'est attardé aux résultats ayant trait à Vimpat à la dose de 200 mg ou à celle de 400 mg étant donné que la dose de 600 mg va au-delà de la posologie recommandée par Santé Canada.

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans les trois études, la baisse de la fréquence des crises en 28 jours, de la phase d'observation à la phase d'entretien, est plus grande dans le groupe de Vimpat à la dose de 400 mg que dans le groupe du placebo. Cependant, la diminution moyenne en 28 jours est de petite ampleur par rapport à la fréquence de référence; dans le groupe de Vimpat à raison de 400 mg dans les études SP667, SP755 et SP754, la réduction moyenne est respectivement de -3, de -3,4 et de -3,9, tandis que, dans le groupe placebo de ces études, elle est respectivement de -1, de -2,6 et de -2,9. Vimpat à la dose de 200 mg diminue la fréquence des crises en 28 jours, de la phase d'observation à la phase d'entretien, dans une plus grande mesure que ne le fait le placebo, mais dans l'étude SP755 seulement.
- Dans les trois études, les participants traités par Vimpat à la dose de 400 mg sont plus nombreux que les participants des groupes du placebo à jouir d'une diminution minimale de 50 % de la fréquence des crises dans la période de 28 jours : 41 % contre 22 % dans l'étude SP667, 41 % contre 26 % dans l'étude SP755 et 38 % contre 18 % dans l'étude SP754. Cependant, les rapports d'étude ne disent pas s'il s'agit d'une baisse de la fréquence des crises d'intensité légère ou d'une baisse de la fréquence des crises plus graves. Dans les études SP667 et SP755, la proportion des participants bénéficiant d'une diminution minimale de 50 % de la fréquence des crises est sensiblement la même dans le groupe de Vimpat à la dose de 200 mg et celui du placebo.
- Dans tous les groupes d'intervention des trois études, le pourcentage de participants dont les crises disparaissent complètement est d'au plus 6 %.
- Il n'y a pas de différences manifestes entre Vimpat et le placebo quant à la qualité de vie ou à l'étendue de la charge de soins des aidants.

Recommandation en langage clair

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le nombre de participants aux prises avec un effet indésirable grave ou devant être hospitalisés est plus élevé dans les groupes de Vimpat que dans les groupes du placebo. La proportion des patients qui mettent un terme prématurément à leur participation à l'étude pour cause d'effets indésirables varie de 15 % à 19 % dans les groupes de Vimpat à la dose de 400 mg par comparaison avec 5 % dans les groupes du placebo.
- Les données des trois études regroupées illustrent que la proportion des participants dont les crises augmentent de fréquence dans une ampleur minimale de 25 % est du même ordre dans tous les groupes d'intervention : 15 % pour Vimpat à la dose de 200 mg, 16 % pour Vimpat à raison de 400 mg et 18 % pour le placebo.

Coût et rentabilité

L'évaluation économique du fabricant compare Vimpat associé au traitement usuel et le traitement usuel seulement dans la prise en charge des crises épileptiques partielles pour en déterminer les avantages pour la santé. Dans cette évaluation, les patients sont traités par un à trois antiépileptiques sans que leur état s'améliore vraiment. La baisse minimale de 50 % de la fréquence des crises détermine l'efficacité clinique de Vimpat dans les trois études examinées par le Comité. Le fabricant du médicament suppose que les patients qui obtiennent ce résultat bénéficient en fait d'une diminution de 75 % de la fréquence de leurs crises et que les patients pour qui la baisse est inférieure à 50 % voient la fréquence de leurs crises demeurer la même; pour ces derniers, le traitement par Vimpat cesse alors. L'évaluation se fonde également sur des données provenant d'une étude publiée menée en 1997 auprès de 81 Italiens dont les crises épileptiques ne sont pas maîtrisées et qui amorcent un traitement d'appoint par la lamotrigine (antiépileptique dont le nom commercial est Lamictal).

Le coût quotidien de Vimpat va de 6,64 \$ à 10,64 \$ selon que la dose varie de 200 mg à 400 mg par jour; le coût d'autres antiépileptiques d'usage courant va comme suit : de 0,32 \$ à 0,48 \$ pour la carbamazépine (Tegretol), de 1,10 \$ à 1,49 \$ pour la lamotrigine (Lamictal), de 1,19 \$ à 1,77 \$ pour le topiramate (Topamax), de 0,39 \$ à 0,52 \$ pour la phénytoïne (Dilantin) et de 2,35 \$ à 6,40 \$ pour le lévétiracétam (Keppra).

Observations de groupes de patients

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

- Les groupes de patients soulignent les énormes répercussions néfastes de l'épilepsie sur la qualité de vie des malades. En fait, les contraintes qu'impose la maladie sur les activités quotidiennes (p. ex., la conduite automobile, l'emploi), le stress que génère le fait d'être connu comme un épileptique, l'inquiétude de subir une crise en public et la crainte de perdre le contrôle de la vessie ou des intestins viennent détériorer grandement la qualité de vie. Les aidants font remarquer que lorsque l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée, il en résulte une augmentation du stress et de leur charge de soins.
- Les groupes de patients mentionnent en outre que les médicaments offerts actuellement ne maîtrisent pas les crises épileptiques dans tous les cas. Ils font état des effets indésirables qu'occasionnent ces médicaments : somnolence, gain de poids, effets psychologiques, baisse de la libido, syndrome de Stevens-Johnson (problème de peau qui peut être grave).
- Les groupes de patients s'attendent à ce que Vimpat diminue la fréquence des crises et provoquent moins d'effets indésirables que les autres médicaments offerts sur le marché.

Recommandation en langage clair

Autres sujets de discussion :

- Le Comité constate que, même si le marché compte de nombreux antiépileptiques, la maladie, qui a un effet dévastateur sur la qualité de vie, demeure difficile à traiter dans certains cas.
- L'expérience clinique avec Vimpat est moins étendue que celle avec d'autres antiépileptiques, et les comptes rendus périodiques sur son innocuité font état de préoccupations de taille ayant trait notamment à des effets indésirables neurologiques ou cardiaques.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente).

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants ; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM ne vient 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

Recommandation en langage clair

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.