



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ACÉTATE D'ESLICARBAZÉPINE (Aptiom — Sunovion Pharmaceuticals Canada inc.)

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

Ce document a originalement été publié le 16 avril 2015, puis révisé le 24 juin 2015. Les références au point de vue des patients au sujet de l'opération chirurgicale et de la stimulation du nerf vague ont été retirées de la deuxième page sous la rubrique « Observations des patients » (p. 2) parce qu'elles ont été erronément perçues par les parties prenantes comme étant le reflet de l'opinion du Comité canadien d'expertise sur les médicaments.

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'acétate d'eslicarbazépine aux listes de médicaments assurés en tant que traitement d'appoint des crises partielles chez les patients dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par un traitement classique, pourvu que les critères cliniques et les conditions ci-dessous soient respectés :

#### Critères cliniques :

- Le patient est traité par deux antiépileptiques ou plus.
- 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 l'acétate d'eslicarbazépine ne devrait pas dépasser le coût journalier du traitement par les autres options thérapeutiques d'appoint.

#### Motifs de la recommandation :

- Quatre essais cliniques comparatifs avec placebo et randomisés (ECR) de phase 3, à double insu et en groupes parallèles, constatent que l'acétate d'eslicarbazépine amène une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises épileptiques comparativement au placebo, et que la proportion de patients jouissant d'une réduction de 50 % des crises est plus grande dans le groupe de l'acétate d'eslicarbazépine que dans le groupe du placebo.
- Au prix indiqué par le fabricant (■■■■ \$ le comprimé de 200 mg, de 400 mg, de 600 mg ou de 800 mg), le coût journalier du traitement par l'acétate d'eslicarbazépine est inférieur à celui d'autres antiépileptiques en traitement d'appoint, dont le lacosamide (7,06 \$ par jour) et le pérampnel (9,45 \$ par jour).

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- À noter que, lorsque le médicament est prescrit à la dose de 1 200 mg par jour, deux comprimés de 600 mg coutent plus cher qu'un comprimé et demi de 800 mg.

### **À souligner :**

Le Comité fait remarquer que l'emploi de l'acétate d'eslicarbazépine avec le pérampanel ou le lacosamide n'a pas été étudié et que l'association d'acétate d'eslicarbazépine et de pérampanel ou de lacosamide coute plus cher que d'autres associations d'antiépileptiques.

### **Contexte :**

L'acétate d'eslicarbazépine est indiqué en tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques partielles chez les patients dont l'épilepsie n'est pas bien maitrisée par un traitement classique. La monographie recommande la dose initiale de 400 mg une fois par jour, qui devrait être augmentée jusqu'à la dose d'entretien de 800 mg une fois par jour une à deux semaines après le début du traitement. Dans certains cas, il est possible d'amorcer le traitement à la dose de 800 mg une fois par jour lorsque la nécessité de maitriser les crises l'emporte sur le risque accru d'incidents indésirables en début de traitement. La dose peut passer au maximum de 1 200 mg une fois par jour selon la réponse et la tolérabilité individuelles. Le médicament est offert en comprimés de 200 mg, de 400 mg, de 600 mg et de 800 mg.

### **Résumé des considérations du CCEM :**

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et le résumé des observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### **Observations de patients**

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

- Les crises épileptiques partielles ont des répercussions sur pratiquement tous les aspects de la vie, notamment sur l'autonomie, sur la capacité de décrocher ou de conserver un emploi, sur la capacité de conduire un véhicule motorisé et sur la conservation d'un permis de conduire. 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, de l'hirsutisme, une dysfonction sexuelle, l'hyperplasie gingivale, la perte de densité osseuse, la fatigue, les sautes d'humeur et la dépression.
- Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition de nouveaux traitements qui cesseraient les crises épileptiques ou en réduiraient la fréquence à tout le moins, et qui épargneraient la fonction cognitive comparativement aux antiépileptiques actuels. La plupart des patients affirment qu'une diminution de la fréquence des crises même modeste leur serait très bénéfique, quoique certains demeureront tout de même très anxieux.

### Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur quatre ECR de phase 3, multicentriques, à double insu, en groupes parallèles et comparatifs avec placebo. Les participants des études 301 (N = 402), 302 (N = 395), 303 (N = 253) et 304 (N = 653) sont aux prises avec des crises épileptiques partielles non maîtrisées par le traitement antiépileptique, évoluant en crises généralisées dans certains cas. Les chercheurs ont exclu les personnes présentant d'autres types de crises épileptiques comme les crises généralisées, l'état de mal épileptique ou les crises en série dans les trois mois de la sélection. Ils répartissent les participants de manière aléatoire dans les groupes de l'acétate d'eslicarbazépine à la dose de 400 mg une fois par jour (études 301 et 302 seulement), de l'acétate d'eslicarbazépine à raison de 800 mg une fois par jour, de l'acétate d'eslicarbazépine à raison de 1 200 mg une fois par jour et du placebo. Dans toutes les études, la période de traitement à double insu dure 16 semaines (4 semaines d'adaptation posologique et 12 semaines à une dose d'entretien). S'en tenant à la posologie recommandée, le Comité s'est attardé aux résultats ayant trait au médicament aux doses de 800 mg et de 1 200 mg par jour.

### Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- Les crises épileptiques, plus précisément :
  - La fréquence des crises dans la période d'entretien de 12 semaines (standardisée à la fréquence en 4 semaines), principal critère d'évaluation des quatre études.
  - La proportion de patients qui ne traversent pas de crises (réduction de 100 % des crises).
  - La proportion de patients qui connaissent une réduction minimale de 50 % des crises.
  - La proportion de patients chez qui la fréquence des crises diminue d'au moins 25 %.
- Paramètres évalués par les patients :
  - La qualité de vie selon le questionnaire à 31 items Quality of Life in Epilepsy 31 (QOLIE-31) — qui mesure le bien-être émotionnel, le fonctionnement social, la vitalité et la fatigue, la fonction cognitive, l'inquiétude générée par les crises, les effets des médicaments et la qualité de vie en général dans les 28 jours précédents.
  - L'intensité des crises selon le questionnaire Seizure Severity Questionnaire (SSQ) — qui mesure l'intensité des crises pour évaluer la réponse thérapeutique en caractérisant l'évolution de la perturbation causée par les crises et la gravité de traits précis des crises.
- L'impression clinique globale (CGI pour Clinical Global Impression) — évaluation en trois volets : gravité de la maladie (CGI-S), amélioration globale (CGI-I) et indice d'efficacité (CGI-E).

### Efficacité

- La fréquence des crises en quatre semaines est statistiquement plus faible dans les groupes de l'acétate d'eslicarbazépine que dans les groupes du placebo, à l'exception d'une comparaison dans l'étude 304 où l'écart n'est pas statistiquement significatif. La différence moyenne selon les moindres carrés va comme suit :
  - étude 301 :  $-1,9$  ( $P = 0,0028$ ) à la dose de 800 mg et  $-2,2$  ( $P = 0,0003$ ) à la dose de 1 200 mg;

- étude 302 :  $-2,7$  ( $P = 0,002$ ) à la dose de 800 mg et  $-2,8$  ( $P = 0,001$ ) à la dose de 1 200 mg;
- étude 303 :  $-1,6$  ( $P = 0,048$ ) à la dose de 800 mg et  $-1,9$  ( $P = 0,021$ ) à la dose de 1 200 mg;
- étude 304 :  $-1,4$  ( $P = 0,058$ ) à la dose de 800 mg et  $-1,9$  ( $P = 0,004$ ) à la dose de 1 200 mg.
- En général, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acétate d'eslicarbazépine et le placebo quant à la proportion de patients libres de crises durant la phase d'entretien des essais cliniques, à l'exception du groupe de l'eslicarbazépine à raison de 1 200 mg par jour comparativement au groupe du placebo de l'étude 302 ( $P = 0,042$ ).
- La proportion de patients jouissant d'une réduction de 50 % de leurs crises durant la phase d'entretien est statistiquement plus grande dans les groupes de l'acétate d'eslicarbazépine que dans les groupes du placebo, à l'exception du groupe de l'eslicarbazépine à la dose de 800 mg des études 303 et 304. Selon les calculs du PCEM, le risque relatif de réduction de 50 % de la fréquence des crises (eslicarbazépine contre placebo) va comme suit :
  - étude 301 : 1,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,1 à 2,8) à la dose de 800 mg et 2,2 (IC à 95 % de 1,4 à 3,4) à la dose de 1 200 mg;
  - étude 302 : 1,8 (IC à 95 % de 1,1 à 3,0) à la dose de 800 mg et 1,9 (IC à 95 % de 1,2 à 3,2) à la dose de 1 200 mg;
  - étude 303 : 1,5 (IC à 95 % de 0,9 à 2,5) à la dose de 800 mg et 1,7 (IC à 95 % de 1,0 à 2,7) à la dose de 1 200 mg;
  - étude 304 : 1,3 (IC à 95 % de 1,0 à 1,8) à la dose de 800 mg et 1,8 (IC à 95 % de 1,4 à 2,5) à la dose de 1 200 mg.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acétate d'eslicarbazépine et le placebo en ce qui a trait au score global QOLIE-31, au score global SSQ et au score d'amélioration globale CGI.

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

- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave ou plus varie de 4 % à 7 % dans les groupes de l'acétate d'eslicarbazépine à la dose de 800 mg, de 1 % à 6 % dans les groupes de l'acétate d'eslicarbazépine à la dose de 1 200 mg et de 0 % à 4 % dans les groupes du placebo. Les incidents indésirables graves sont le vertige, l'hyponatrémie, les vomissements, l'exanthème et les étourdissements. Deux personnes de groupes du placebo sont décédées : une d'hypothermie, l'autre d'insuffisance respiratoire. Un patient randomisé dans un groupe de l'eslicarbazépine à la dose de 800 mg est mort des suites de l'état de mal épileptique alors que, dans la phase d'adaptation posologique, il prenait l'eslicarbazépine à raison de 400 mg.
- La proportion de patients cessant prématurément leur participation à l'étude en raison d'un incident indésirable va de 8 % à 19 % dans les groupes de l'eslicarbazépine à la dose de 800 mg, de 11 % à 26 % dans les groupes de l'eslicarbazépine à raison de 1 200 mg et de 3 % à 8 % dans les groupes du placebo. Les étourdissements, les nausées et les vomissements sont les motifs de ces abandons.
- La proportion de patients subissant un incident indésirable survenant pendant le traitement varie de 50 % à 67 % dans les groupes de l'eslicarbazépine à la dose de 800 mg et de 61 % à 78 % dans les groupes de l'eslicarbazépine à la dose de 1 200 mg. Les étourdissements sont les incidents indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes de l'eslicarbazépine, à raison de 14 % à 44 % des patients, comparativement à moins de 10 %

des patients des groupes du placebo. Ces incidents sont plus fréquents avec l'eslicarbazépine à la dose de 1 200 mg qu'avec le médicament à la dose de 800 mg. La céphalée, la somnolence, la diplopie, les nausées et les vomissements sont d'autres incidents indésirables courants dans les groupes de l'eslicarbazépine.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare, du point de vue des coûts, l'acétate d'eslicarbazépine au lacosamide et au pérampnel en tant que traitement d'appoint à des antiépileptiques dans la prise en charge des crises épileptiques partielles réfractaires mal maîtrisées par le traitement classique. La maîtrise insuffisante s'entend de crises épileptiques non maîtrisées par un antiépileptique ou plus à une dose stable conformément à la population des études pivots sur l'acétate d'eslicarbazépine. La perspective est celle d'un régime d'assurance médicaments public canadien et l'horizon temporel celui d'un seul jour de traitement. Le postulat de similitude clinique des trois médicaments est étayé par les résultats d'une métaanalyse en réseau inédite, financée par le fabricant. Le coût du lacosamide et celui du pérampnel proviennent de la liste des médicaments couverts du Programme de médicaments de l'Ontario et la pondération selon la dose utilisée s'effectue conformément aux données publiques d'IMS PharmaStat Ontario. Les coûts liés à l'acétate d'eslicarbazépine sont calculés en fonction du prix indiqué par le fabricant de [REDACTED] \$ le comprimé (200 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg) et en posant l'hypothèse que 20,7 % des patients seront traités à la dose maximale de 1 200 mg par jour (1,5 comprimé de 800 mg), d'après la dose moyenne de 883 mg par jour dans les essais cliniques sur l'acétate d'eslicarbazépine. Le fabricant conclut que l'acétate d'eslicarbazépine est moins coûteux que le lacosamide et que le pérampnel sur la foi du coût journalier moyen d'entretien établi selon la dose.

Les principales lacunes de l'analyse économique du fabricant tiennent à l'incertitude liée au postulat de similitude clinique de l'eslicarbazépine et des comparateurs en raison des limites de la métaanalyse en réseau relevant notamment de l'hétérogénéité des essais cliniques examinés et des vastes intervalles de crédibilité pour ce qui est des effets néfastes, de l'absence de comparateurs moins chers indiqués dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles réfractaires et de l'incertitude quant à la proportion de patients qui, en pratique clinique, seront traités par l'eslicarbazépine à la dose de 1 200 mg.

Si le postulat de la similitude clinique est accepté et que, effectivement, 20,7 % des patients sont traités à la dose de 1 200 mg (1,5 comprimé de 800 mg), le coût d'entretien journalier moyen pondéré selon la dose ([REDACTED] \$, à l'exclusion de la marge bénéficiaire) de l'acétate d'eslicarbazépine, d'après le prix confidentiel de [REDACTED] \$ le comprimé, est inférieur à celui du lacosamide (7,06 \$) et à celui du pérampnel (9,45 \$), établis selon le prix courant. Au terme d'un an, cette différence se traduira par une économie moyenne par patient estimée à [REDACTED] \$ comparativement au lacosamide et à [REDACTED] \$ comparativement au pérampnel. Pour le patient traité à la dose de 1 200 mg, si l'on opte pour deux comprimés de 600 mg plutôt que 1,5 comprimé de 800 mg, le coût journalier ([REDACTED] \$) sera plus élevé que celui du pérampnel à la dose maximale (9,45 \$).

L'acétate d'eslicarbazépine est plus coûteux que la plupart des antiépileptiques prescrits dans le traitement des crises épileptiques partielles, dont la lamotrigine (0,37 \$ à 1,85 \$ par jour), le topiramate (1,19 \$ à 1,77 \$ par jour), la gabapentine (0,77 \$ à 1,54 \$ par jour) et le

lévétiracétam (1,95 \$ à 5,40 \$ par jour); cependant, son efficacité clinique, son innocuité et sa tolérabilité par comparaison avec ces médicaments sont inconnues. L'association d'acétate d'eslicarbazépine et de pérampanel ou de lacosamide coute plus cher que d'autres combinaisons d'antiépileptiques.

### Autres sujets de discussion :

- La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est semblable à celle de l'oxcarbazépine, mais il n'y a pas de comparaison, directe ou indirecte, entre ces deux médicaments. À dose basse, l'oxcarbazépine coute moins cher que l'eslicarbazépine.
- L'adjonction d'eslicarbazépine sera vraisemblablement peu utile aux patients dont les crises épileptiques partielles se généralisent. Une analyse de sous-groupe d'un essai clinique (étude 304) indique que l'ajout d'eslicarbazépine n'est pas si avantageux pour les patients déjà traités par la carbamazépine; toutefois, la circonspection est de mise dans l'interprétation de ces constatations en raison de la petite taille de l'échantillon de ces analyses.
- Dans les quatre essais cliniques, les patients traités par l'acétate d'eslicarbazépine sont aux prises avec des incidents indésirables notables liés au système nerveux central (nausées, vomissements et somnolence).
- L'étude 303 est entachée de manquements aux principes des bonnes pratiques cliniques, et Santé Canada ne la considère pas comme une étude pivot.
- Les participants des études 301, 302 et 303, ainsi que les 168 premiers patients de l'étude 304 ont consigné la survenue des crises dans un journal. Il est impossible de savoir si l'absence de note traduit l'absence de crise ce jour-là ou le fait de ne pas avoir noté la crise. Il est probable que, de ce fait, les crises ne soient pas toutes prises en compte dans les analyses.
- L'acétate d'eslicarbazépine et la carbamazépine appartiennent à la même classe de médicaments et ont le même mécanisme d'action. La carbamazépine occasionne des incidents indésirables cutanés allant de l'éruption d'intensité légère à la réaction grave tel le syndrome de Stevens-Johnson. L'acétate d'eslicarbazépine est présenté comme une solution de rechange plus sûre que la carbamazépine. Comme les données à long terme sont encore limitées, l'on ne sait pas vraiment si l'eslicarbazépine peut provoquer de graves réactions cutanées, mais la possibilité existe bel et bien.
- Dans les essais cliniques examinés, seuls quelques patients font état de trouble cognitif, de baisse de l'attention ou de trouble de mémoire survenant pendant le traitement. Cependant, rien ne dit avec certitude que l'acétate d'eslicarbazépine est plus avantageux à cet égard que les autres antiépileptiques.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre l'acétate d'eslicarbazépine et d'autres antiépileptiques utilisés dans le traitement des crises épileptiques partielles réfractaires.
- L'efficacité et l'innocuité à long terme de l'acétate d'eslicarbazépine demeurent à évaluer.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 18 mars 2015

#### Absences :

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 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'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.