

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

LACOSAMIDE

(Vimpat – UCB Canada Inc.)

Indication : les crises épileptiques partielles

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le lacosamide soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles réfractaires 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. Trois essais cliniques à double insu, comparatifs et randomisés (ECR), pris en compte dans l'étude méthodique examinée par le CCCEM, démontrent que le lacosamide réduit dans une proportion statistiquement significative la fréquence des crises comparativement au placebo.
2. Le lacosamide coûte plus cher que d'autres antiépileptiques.

À souligner :

Le Comité constate que les effets indésirables graves, les incidents cardiaques et les hospitalisations sont plus fréquents (en nombre) chez les patients traités par le lacosamide que chez les patients prenant du placebo.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du lacosamide dans le traitement d'appoint des crises partielles des adultes atteints d'épilepsie dont l'état n'est pas suffisamment maîtrisé par le traitement usuel. Acide aminé fonctionnalisé, le lacosamide exercerait son effet anticonvulsivant par l'intensification de l'inactivation lente des canaux sodiques sensibles au voltage. 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 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 la dose thérapeutique initiale de 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 d'entretien quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'étude méthodique de trois ECR à double insu sur le lacosamide, 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.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre trois ECR à double insu examinant le médicament dans le traitement d'appoint des crises épileptiques partielles d'adultes :

- L'étude SP667 (N = 497) multinationale compte quatre groupes d'intervention : placebo, lacosamide à la dose de 200 mg, lacosamide à la dose de 400 mg et lacosamide à la dose de 600 mg.
- L'étude SP755 (N = 546) multinationale comporte trois groupes d'intervention : placebo, lacosamide à la dose de 200 mg et lacosamide à la dose de 400 mg.
- L'étude SP754 (N = 489) multicentrique se déroule exclusivement aux États-Unis; elle comprend trois groupes d'intervention : placebo, lacosamide à la dose de 400 mg et lacosamide à la dose de 600 mg.

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, sont les critères d'admissibilité aux études. Les médicaments utilisés avant l'étude sont maintenus à leur posologie respective durant l'étude.

Les trois études se déroulent comme suit : une phase de référence de huit semaines, une phase d'augmentation de la dose de quatre ou de six semaines et une phase d'entretien de 12 semaines. La durée des études SP667 et SP754 est de 26 semaines, alors que celle de l'étude SP755 est de 24 semaines.

La fréquence médiane de référence des crises en 28 jours dans les groupes d'intervention (à l'exclusion des groupes du lacosamide 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 études, le nombre d'abandons est plus élevé dans les groupes du lacosamide 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'abandon pour cause d'effet indésirable et le nombre d'hospitalisations.

Dans les trois études, les principaux critères de jugement sont les mêmes : la variation de la fréquence des crises en 28 jours, de la période de référence à la période 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 paramètre 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. Le Comité s'est attardé aux résultats ayant trait au lacosamide 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 de référence à la phase d'entretien, est statistiquement plus grande dans le groupe du lacosamide à la dose de 400 mg que dans le groupe du placebo, et elle est statistiquement plus grande dans le groupe du lacosamide à la dose de 200 mg que dans le groupe du placebo dans l'étude SP755. Cependant, la diminution médiane par rapport à la fréquence de référence en 28 jours est de petite ampleur sur le plan numérique; dans le groupe du lacosamide à raison de 400 mg dans les études SP667, SP755 et SP754, la réduction médiane 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.
- Dans les trois études, les participants traités par le lacosamide à la dose de 400 mg sont statistiquement plus nombreux que les participants des groupes du placebo à jouir d'une diminution minimale de 50 % de la fréquence des crises : 41 % contre 22 % dans l'étude SP667, 41 % contre 26 % dans l'étude SP755 et 38 % contre 18 % dans l'étude SP754. Cependant, il est impossible de déterminer 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 en raison de l'insuffisance de l'information présentée dans les rapports d'étude. Dans les études SP667 et SP755, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du lacosamide à la dose de 200 mg et du placebo quant à la proportion des participants bénéficiant d'une diminution minimale de 50 % de la fréquence des crises.
- Dans tous les groupes d'intervention des trois études, le pourcentage de participants dont les crises disparaissent complètement est d'au plus 6 %. Rien n'indique la portée statistique des différences entre les traitements.
- Il n'y a pas de différences manifestes entre le lacosamide et le placebo quant à la qualité de vie ou à l'étendue de la charge de soins des aidants.

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 du lacosamide que dans les groupes du placebo. La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables varie de 15 % à 19 % dans les groupes du lacosamide à la dose de 400 mg par comparaison avec 5 % dans les groupes du placebo.
- Sur la foi des données des trois études regroupées, 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 le lacosamide à la dose de 200 mg, 16 % pour le lacosamide à raison de 400 mg et 18 % pour le placebo.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le lacosamide associé au traitement usuel et le traitement usuel seulement dans la prise en charge des crises épileptiques partielles, qu'il y ait généralisation ou non, après l'échec d'un à trois antiépileptiques administrés en concomitance. La baisse minimale de 50 % de la fréquence des crises détermine l'efficacité clinique; les données à ce sujet proviennent des trois essais cliniques contrôlés par placebo examinés dans l'étude méthodique. L'analyse 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 le lacosamide cesse alors. Les coefficients d'utilité sont issus 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.

Le fabricant en arrive au coût estimatif de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 39 156 \$ pour ce qui est du lacosamide associé au traitement usuel comparativement au traitement usuel seul dans son analyse couvrant une période de deux ans; dans les analyses de sensibilité, l'estimation varie de 35 921 \$ à 67 706 \$. Lorsque les coefficients d'utilité provenant d'une autre source publiée recensée par le PCEM sont appliqués dans la modélisation du fabricant, le coût estimatif de la QALY grimpe à 86 000 \$.

Le coût quotidien du lacosamide 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, de 1,10 \$ à 1,49 \$ pour la lamotrigine, de 1,19 \$ à 1,77 \$ pour le topiramate, de 0,39 \$ à 0,52 \$ pour la phénytoïne et de 2,35 \$ à 6,40 \$ pour le lévétiracétam.

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 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), la souffrance psychosociale due à la stigmatisation, 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 procurent par un contrôle suffisant des crises épileptiques chez tous les patients. Ils font état des effets indésirables qu'occasionnent ces médicaments : sédation, gain de poids, effets psychologiques, baisse de la libido, syndrome de Stevens-Johnson.
- Les groupes de patients souhaiteraient que le lacosamide diminue l'incidence des crises et provoquent moins d'effets indésirables que les autres médicaments offerts sur le marché.

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 certain cas.
- L'expérience clinique avec le lacosamide est moins étendue que celle avec d'autres antiépileptiques, et les comptes rendus périodiques sur son innocuité font état de certaines préoccupations graves 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 :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 23 mars 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 avril 2011

© ACMTS, 2011

page 6 sur 6