

APTIOM^{MC} – Épilepsie

FÉVRIER 2015

Marque de commerce : Aptiom

Dénomination commune : Eslicarbazépine (acétate d')

Fabricant : Sunovion

Forme : Comprimé

Teneurs : 200 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eslicarbazépine est un nouvel anticonvulsivant de la classe des dibenzazépines. Il stabiliserait l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, les empêchant de revenir à l'état activé, ce qui entraîne une inhibition des décharges neuronales répétées. Il est indiqué « comme traitement d'appoint des crises épileptiques partielles chez les patients dont l'épilepsie n'est pas bien maîtrisée par un traitement classique ». D'autres antiépileptiques de deuxième génération, indiqués comme traitement adjuvant pour les crises convulsives partielles, sont déjà inscrits à la section régulière des listes ou en médicament d'exception. Ce sont la gabapentine (Neurontin^{MC} et versions génériques), le lacosamide (Vimpat^{MC}), la lamotrigine (Lamictal^{MC} et versions génériques), le lévétiracétam (Keppra^{MC} et versions génériques), l'oxcarbazépine (Trileptal^{MC} et versions génériques), le pérampanel (Fycompa^{MC}) et le topiramate (Topamax^{MC} et versions génériques). Il s'agit de la première évaluation d'Aptiom^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique, les études d'Elger (2009), de Ben-Menachem (2010), de Halász (2010) et de Hufnagel (2013) ont été retenues. Deux méta-analyses en réseau, celle fournie par le fabricant (non publiée) et celle de Costa (2011) sont analysées pour soutenir l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité.

Les études d'Elger et de Ben-Menachem sont des essais de phase III multicentriques à répartition aléatoire, contrôlés avec un placebo et réalisés à double insu. Ces deux études visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité de différentes doses d'eslicarbazépine, en traitement d'appoint, chez des adultes dont les crises partielles sont réfractaires au traitement. Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient avoir présenté, au cours d'une phase initiale de 8 semaines, au moins 4 crises d'épilepsie partielles par 28 jours malgré l'usage de 1 à 3 antiépileptiques. Les patients reçoivent une dose unique quotidienne de 400 mg, 800 mg ou 1 200 mg ou un placebo. Le traitement avec l'eslicarbazépine est amorcé dans l'étude d'Elger à une dose quotidienne de 400 mg. Les sujets répartis dans les groupes de 800 mg par jour ou de 1 200 mg par jour ont vu leur dose augmenter de 400 mg chaque semaine jusqu'à l'atteinte de la dose assignée. Dans l'étude de Ben-Menachem, le traitement est amorcé à une dose quotidienne de 400 mg ou 800 mg et celle-ci est augmentée à 1 200 mg dans le groupe assigné à cette dose. Le traitement est poursuivi pour une période de maintien de 12 semaines (Elger)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ou de 14 semaines (Ben-Menachem). Le paramètre principal d'évaluation est la fréquence des crises normalisée par période de 28 jours pendant la période d'entretien. Les principaux résultats de ces études, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants.

Principaux résultats des études d'Elger (2009) et de Ben-Menachem (2010)

	Fréquence des convulsions ^a (valeur p ^b)	Répondants ^c (valeur p ^b)	Sans crise ^d (valeur p ^b)
ELGER			
Eslicarbazépine 400 mg (n = 99)	6,73 (n.s.)	23 % (n.s.)	2 % (p = n.s.)
Eslicarbazépine 800 mg (n = 98)	5,66 (p = 0,0028)	34 % (p < 0,05)	4 % (p = n.s.)
Eslicarbazépine 1200 mg (n = 98)	5,35 (p = 0,0003)	43 % (p < 0,05)	8 % (p < 0,05)
Placebo (n = 102)	7,64	20 %	2 %
BEN-MENACHEM			
Eslicarbazépine 400 mg (n = 96)	9,3 (n.s.)	16,7 % (n.s.)	1 % (p = n.s.)
Eslicarbazépine 800 mg (n = 100)	7,1 (p < 0,001)	40 % (p < 0,001)	8 % (p < 0,05)
Eslicarbazépine 1200 mg (n = 97)	7,4 (p < 0,001)	37,1 % (p < 0,01)	4,1 % (p = n.s.)
Placebo (n = 100)	10,9	13 %	1 %

a Nombre moyen de crises au cours de la période de maintien, ajusté pour 28 jours

b Par rapport au placebo

c Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50 % des crises partielles au cours de la période d'entretien

d Pourcentage de patients qui n'ont pas éprouvé de crise durant la période de maintien

n.s. Différence qui n'est pas statistiquement significative

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'évaluation sont ceux généralement utilisés pour l'évaluation des antiépileptiques. L'analyse des caractéristiques de base des patients de chaque étude montre que leur répartition est adéquate. Les sujets recrutés sont représentatifs de la population réfractaire visée par l'indication. En effet, même si plus de 80 % des patients utilisent déjà 2 ou 3 agents antiépileptiques, le nombre initial médian de crises d'épilepsie partielles par période de 28 jours varie de 6,7 crises à 7,4 crises dans l'étude d'Elger et de 8 crises à 9 crises dans celle de Ben-Menachem. Les patients de l'étude de Ben-Menachem semblent atteints d'une épilepsie moins bien contrôlée et de plus longue date que ceux de l'étude d'Elger. L'INESSS déplore toutefois que le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs ne soit pas mentionné dans les études. On peut cependant présumer qu'il s'agit de cas réfractaires puisque la durée moyenne de la maladie excède 20 ans. Les résultats de ces études démontrent que l'eslicarbazépine, à des doses quotidiennes de 800 mg ou plus, est plus efficace qu'un placebo pour réduire le nombre de crises partielles et pour obtenir une réduction de plus de 50 % des crises. Cependant, force est de constater que peu de patients n'éprouvent aucune crise.

Le pourcentage d'abandons observé dans les groupes recevant la dose de 1 200 mg d'eslicarbazépine (19,6 % dans l'étude d'Elger et 26,5 % dans celle de Ben-Menachem) est plus élevé que celui des groupes qui ont reçu la dose de 800 mg (respectivement 8,2 % et 18,8 %) et ces abandons sont le plus souvent liés à un effet indésirable. Parmi les plus fréquents, on trouve les étourdissements, la somnolence, les céphalées, la fatigue et des problèmes de coordination.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les patients ayant complété les essais d'Elger et de Ben-Menachem ont eu la possibilité de poursuivre le traitement pour une période d'un an en participant à une étude ouverte de prolongation (Halász et Hufnagel). Les deux études ont des devis semblables. La dose de départ est de 800 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Par la suite, la dose quotidienne pouvait être individualisée dans la gamme posologique de 400 mg à 1 200 mg, à la discrétion des investigateurs. Le traitement était poursuivi pendant un an et les antiépileptiques concomitants ne devaient pas faire l'objet de modifications. Les résultats sont les suivants :

- Environ 68 % des sujets (Halász) et 76 % (Hufnagel) ont terminé les 2 études.
- Les doses moyennes ont été de 877 mg (Halász) et de 890 mg (Hufnagel).
- La réduction relative médiane du nombre de crises d'épilepsie varie de 37 % à 39 % et de 48 % à 56 % dans les études de Hufnagel et de Halász, respectivement.
- Les effets indésirables ne se différencient pas de ceux déjà signifiés dans les études principales.
- Le score global au questionnaire *Quality of Life in Epilepsy Inventory* (QOLIE-31), une mesure validée de la qualité de vie liée à la santé et spécifique à l'épilepsie, s'est amélioré de façon statistiquement significative (3,6 points dans l'étude de Hufnagel et 4,9 points dans celle de Halász).

Les résultats montrent que les effets de l'eslicarbazépine persistent pendant un an. Cependant, l'absence d'un comparateur actif constitue une limite importante pour l'appréciation des données d'efficacité. Par ailleurs, ces études apportent des informations intéressantes sur la qualité de vie. Cependant, selon la publication (Wiebe 2002) qui rapporte le seuil minimal cliniquement significatif du questionnaire utilisé (11,8 points), l'amélioration n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Comparaison avec d'autres antiépileptiques

Afin d'évaluer l'efficacité relative entre l'eslicarbazépine et d'autres antiépileptiques, deux méta-analyses en réseau ont été considérées : celle fournie par le fabricant (non publiée) et celle de Costa. La méta-analyse en réseau fournie par le fabricant est basée sur celle de Khan (2013). Elle a été bonifiée avec des données internes non publiées portant sur l'eslicarbazépine. Elle compare l'efficacité et l'innocuité de l'eslicarbazépine à celles du lacosamide et du pérampandol. La méta-analyse de Costa compare plusieurs antiépileptiques de deuxième génération commercialisés au Canada et indiqués pour le traitement adjuvant des crises partielles réfractaires : l'eslicarbazépine, la gabapentine, le lacosamide, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine et le topiramate. Les experts sont d'avis que les études incluses présentent peu d'hétérogénéité. En effet, leur devis, les populations, les objectifs d'évaluation et les mesures d'efficacité sont similaires. Les résultats des méta-analyses en réseau permettent de conclure que ces agents ont une efficacité comparable. Selon les experts, ces conclusions correspondent à l'efficacité constatée dans le contexte réel. Par ailleurs, quoique le profil d'innocuité diffère d'une molécule à l'autre, ils sont d'avis que le fardeau de leurs effets indésirables est d'ampleur comparable.

Besoin de santé

Il existe un besoin d'options supplémentaires pour le traitement des crises d'épilepsie partielles. En effet, 30 % de la clientèle affectée par ce problème n'est toujours pas contrôlée, malgré l'arsenal thérapeutique déjà disponible. La venue de médicaments avec des mécanismes d'action différents est souhaitable. Toutefois, à la lumière des données soumises, l'INESSS est d'avis que l'eslicarbazépine ne peut combler ce besoin en raison notamment de son mécanisme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

d'action qui est semblable à celui d'autres antiépileptiques déjà inscrits sur les listes. Quant à la prise unique quotidienne de l'eslicarbazépine, les experts considèrent que cet avantage a peu de poids, car les personnes qui souffrent d'épilepsie partielle réfractaire prennent souvent d'autres antiépileptiques administrés plus d'une fois par jour.

En conclusion, les résultats d'études cliniques démontrent que l'eslicarbazépine, utilisée comme traitement d'appoint, est plus efficace que le placebo pour le contrôle des crises d'épilepsie partielles chez des patients adultes atteints d'une épilepsie qui n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par un traitement classique. Les résultats de deux études de prolongation suggèrent un maintien de l'efficacité ainsi qu'un profil d'innocuité prévisible. Enfin, les résultats des méta-analyses en réseau indiquent que l'efficacité de l'eslicarbazépine est semblable à celle des antiépileptiques de deuxième génération utilisés pour la même indication, et de l'avis des experts, sa tolérabilité est comparable. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'eslicarbazépine pour le traitement des crises d'épilepsie partielles réfractaires.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un comprimé d'eslicarbazépine est de ■■■ \$, peu importe la teneur. Son coût mensuel de traitement est donc de ■■■ \$, autant pour les doses de titration que pour celle d'entretien usuelle de 800 mg par jour. Toutefois, certains patients utiliseront une dose quotidienne supérieure à 800 mg et son coût mensuel pourrait alors atteindre ■■■ \$. Le coût mensuel de traitement de l'eslicarbazépine est supérieur à celui de la gabapentine (95 \$), de la lamotrigine (31 \$), du lévétiracétam (184 \$), de l'oxcarbazépine (213 \$) et du topiramate (62 \$), utilisés à leur dose maximale. Le coût mensuel de traitement avec l'eslicarbazépine, à la dose d'entretien usuelle, se situe dans l'intervalle de coût du lacosamide et du pérampanel, ce qui n'est pas le cas avec une dose plus élevée. Selon la posologie, leur coût mensuel peut varier de 70 \$ à 319 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée, qui compare le coût de l'eslicarbazépine à celui du lacosamide et du pérampanel, est soumise. Elle est fondée sur l'hypothèse que les trois médicaments, en traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques, ont une efficacité et une tolérabilité semblables chez les patients aux prises avec des crises d'épilepsie partielles réfractaires. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- des données d'efficacité et de tolérabilité tirées d'une méta-analyse en réseau non publiée;
- un horizon temporel d'une journée;
- le coût du lacosamide et du pérampanel reposant sur les données d'IMS-Brogan (RAMQ) pour la période de janvier 2014 à avril 2014;
- le coût de l'eslicarbazépine basé sur la dose moyenne des études d'Elger et de Ben-Menachem, qui est estimée à 883 mg par jour;
- une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle seuls les coûts des médicaments sont considérés.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Analyse de minimisation des coûts comparant l'eslicarbazépine aux antiépileptiques de deuxième génération utilisés en traitement d'appoint chez des adultes aux prises avec des crises d'épilepsie partielles réfractaires, perspective d'un ministère de la santé

Médicaments	Coût quotidien	
	Fabricant ^a	INESSS ^b
Eslicarbazépine	■ \$	■ \$ ^c
Gabapentine	s.o.	0,83 \$ ^d
Lacosamide	■ \$	7,64 \$ ^d
Lamotrigine	s.o.	0,75 \$ ^d
Lévétiracétam	s.o.	2,33 \$ ^d
Oxcarbazépine	s.o.	2,63 \$ ^d
Pérampanel	■ \$	9,45 \$ ^d
Topiramate	s.o.	1,19 \$ ^d
Coût moyen pondéré	n.d.	1,80 \$^e

a Coût calculé à l'aide des statistiques de facturation d'IMS-Brogan (RAMQ) pour la période de janvier 2014 à avril 2014 pour le lacosamide et le pérampanel. Pour l'eslicarbazépine, la dose correspond à la moyenne observée dans les études cliniques et le prix est celui soumis par le fabricant. Le coût des services professionnels du pharmacien est exclu et la marge bénéficiaire du grossiste est incluse.

b Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

c Coût calculé selon la dose moyenne observée dans les études cliniques : 80 % des patients prendraient 800 mg d'eslicarbazépine quotidiennement et 20 % se verraient administrer une dose journalière de 1 200 mg (un comprimé et demi de 800 mg ou 2 comprimés de 600 mg)

d Coût calculé selon la dose moyenne obtenue à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} octobre 2012 au 31 juillet 2014. Peu importe la dose, le coût quotidien du pérampanel est de 9,45 \$.

e Calculé à partir des parts de marché obtenues à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} août 2013 au 31 juillet 2014

n.d. Résultat non disponible

s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant, qui constitue un devis adéquat, exclut des comparateurs jugés pertinents. D'une part, l'eslicarbazépine est une molécule qui agit sur les canaux sodiques tout comme le lacosamide, la lamotrigine, l'oxcarbazépine et le topiramate. D'autre part, l'INESSS est d'avis que les antiépileptiques de deuxième génération avec la même indication que l'eslicarbazépine et dont l'équivalence d'efficacité est démontrée dans la méta-analyse en réseau de Costa constituent des comparateurs pertinents. Selon des experts consultés, la tolérabilité de ces produits serait semblable. Ainsi, les comparateurs retenus par l'INESSS sont la gabapentine, le lacosamide, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine, le pérampanel et le topiramate. Les principales hypothèses de l'INESSS sont les suivantes :

- La dose moyenne quotidienne avec la gabapentine, le lacosamide, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine et le topiramate a été obtenue à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} octobre 2012 au 31 juillet 2014. Leur coût de traitement quotidien varie entre 0,75 \$ et 7,64 \$.
- Peu importe la dose, le coût quotidien du pérampanel est de 9,45 \$.
- L'INESSS a considéré les doses moyennes journalières des prolongations des études d'Elger et de Ben-Menachem dans le calcul du coût de l'eslicarbazépine. Plus spécifiquement, il a été supposé que 80 % des patients prendraient 800 mg quotidiennement et que 20 % nécessiteraient une dose journalière de 1 200 mg. Parmi ces derniers, la moitié utiliserait un comprimé et demi de 800 mg et le reste prendrait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

2 comprimés de 600 mg. Son coût de traitement journalier en situation de vie réelle serait de ■■■ \$.

- Les parts de marché des antiépileptiques retenus reposent sur les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} août 2013 au 31 juillet 2014 afin de calculer le coût moyen pondéré.

Considérant les éléments précédents, il ressort que le coût de traitement moyen quotidien avec l'eslicarbazépine (■■■ \$) est plus élevé que le coût moyen pondéré des antiépileptiques de deuxième génération (1,80 \$). Ainsi, l'INESSS juge que l'eslicarbazépine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'eslicarbazépine représente une option de traitement additionnelle. Cependant, les experts considèrent que le produit n'apporte pas d'avantages supplémentaires qui pourraient optimiser le traitement des patients ou diminuer les coûts de santé. Sa prise unquotidienne est un avantage de peu de poids, car les personnes qui souffrent d'épilepsie partielle réfractaire prennent souvent d'autres antiépileptiques administrés plus d'une fois par jour.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Les résultats des études cliniques démontrent que l'eslicarbazépine est plus efficace que le placebo pour le contrôle des crises d'épilepsie partielles chez des patients réfractaires à plusieurs traitements anticonvulsivants conventionnels.
- Des données indiquent que l'efficacité et la tolérabilité de l'eslicarbazépine sont semblables à celles des autres antiépileptiques de deuxième génération ayant la même indication.
- L'eslicarbazépine représente tout au plus une option de traitement supplémentaire.
- Le coût de traitement journalier avec l'eslicarbazépine est de ■■■ \$, mais peut atteindre ■■■ \$ chez les personnes utilisant une dose quotidienne supérieure à 800 mg.
- L'efficacité et la tolérabilité de l'eslicarbazépine sont semblables à celles des antiépileptiques de deuxième génération et son coût de traitement moyen est supérieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Aptiom^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hulnagel A, et coll.** Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;89:278-85.
- **Costa J, Fareleira F, Ascenção R, et coll.** Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011 ;52(7):1280-91.
- **Elger C, Halász P, Maia J, et coll.** Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50(3):454-63.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Halász P, Cramer JA, Hodoba D, et coll.** Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate : Results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(10):1963-9.
- **Hufnagel A, Ben-Menachem E, Gabbai AA, et coll.** Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: Results of 1-year open-label extension study. *Epilepsy Res* 2013;103:262-9.
- **Khan N, Shah D, Tongbram V, et coll.** The efficacy and tolerability of perampanel and other recently approved anti-epileptic drugs for the treatment of refractory partial onset seizure: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(8):1001-13.
- **Wiebe S, Matijevic S, Eliasziw M, et coll.** Clinically important change in quality of life in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:116-20.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).