

XCOPRI^{MC}

Épilepsie focale réfractaire

Avis transmis au ministre en septembre 2023

Marque de commerce : Xcopri

Dénomination commune : Cénobamate

Fabricant : Paladin

Forme : Comprimé

Teneurs : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg, trousse de départ 12,5 mg (14 co.) — 25 mg (14 co.), trousse de départ 50 mg (14 co.) — 100 mg (14 co.) et trousse de départ 150 mg (14 co.) — 200 mg (14 co.)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Xcopri^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'épilepsie focale réfractaire, si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire, c'est-à-dire à la suite de l'échec de 2 anticrises appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation

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

scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de neurologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de l'épilepsie, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cénobamate est un médicament anticrise d'épilepsie (également appelé « anticonvulsivant » ou « antiépileptique », ci-après nommé « anticrise ») de 3^e génération. Il exercerait ses effets en diminuant des courants excitateurs par le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants et en renforçant la neurotransmission inhibitrice par l'entremise d'une modulation positive allostérique des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique (GABA_A). Le cénobamate est indiqué comme traitement d'appoint pour la prise en charge des crises d'épilepsie focales (anciennement appelée « partielles ») chez les adultes épileptiques dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques. Le cénobamate s'administre par voie orale 1 fois par jour à raison d'une dose initiale de 12,5 mg, puis d'une titration s'échelonnant sur 10 semaines pour atteindre 200 mg comme dose d'entretien usuelle et 400 mg comme dose maximale. Un sevrage sur une période d'au moins 2 semaines est requis à l'arrêt du médicament.

Plusieurs médicaments utilisés pour le traitement des crises d'épilepsie focales sont présentement inscrits sur les listes sans restriction, dont l'acide valproïque (Depakene^{MC} et versions génériques), la carbamazépine (Tégrétol^{MC} et versions génériques), la gabapentine (Neurontin^{MC} et versions génériques), la lamotrigine (Lamictal^{MC} et versions génériques), le lévétiracétam (Keppra^{MC} et versions génériques) et le topiramate (Topamax^{MC} et versions génériques). Par ailleurs, l'oxcarbazépine (Trileptal^{MC} et versions génériques) ainsi que les anticrises de 3^e génération, soit le brivaracétam (Brivlera^{MC}), l'eslicarbazépine (Aptiom^{MC}), le lacosamide (Vimpat^{MC} et versions génériques) et le pérampanel (Fycompa^{MC}) sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception, à certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Xcopri^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Canada, l'épilepsie est la 2^e affection neurologique la plus fréquente après la migraine, touchant environ 1 personne sur 100 à 200. Selon l'Agence de la santé publique du Canada (2018), environ 300 000 Canadiens souffraient d'épilepsie en 2013-2014, dont 256 000 adultes.

Il existe 3 types de crises d'épilepsie, soit celles qui sont non catégorisées ou d'origine inconnue, celles qui sont généralisées, c'est-à-dire qu'elles débutent ou se propagent dans les 2 hémisphères cérébraux, et celles dites focales, qui débutent dans un seul hémisphère cérébral. Ces dernières sont les plus courantes et affectent environ 60 % des patients épileptiques. Les crises focales peuvent être conscientes, avec conscience altérée, avec ou sans composante motrice ou avec évolution vers une crise bilatérale tonico-clonique (anciennement appelées « avec généralisation secondaire »). Le diagnostic repose

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

principalement sur l'histoire clinique décrite par le patient ou son entourage lorsque possible. Un examen physique, une imagerie par résonance magnétique (IRM) et un électroencéphalogramme (EEG) peuvent servir à établir le diagnostic. Lorsque les crises persistent malgré l'essai adéquat d'au moins 2 anticrises, choisis et utilisés de manière appropriée, l'épilepsie est dite réfractaire (ou pharmaco-résistante).

L'épilepsie est un fardeau pour les personnes atteintes et leur entourage; la maladie affecte leur qualité de vie de façon importante et compromet leur capacité à suivre un parcours académique, à conduire, à prendre part au marché du travail et à des activités physiques ou sociales. Ces impacts sont exacerbés par la prévalence élevée de comorbidités. Parmi les plus fréquentes se trouvent la migraine, les accidents vasculaires cérébraux, l'incontinence urinaire, les troubles gastro-intestinaux (p. ex. ulcère), la maladie d'Alzheimer et la fatigue chronique (Téllez-Zenteno 2005). Les comorbidités psychiatriques (p. ex. dépression, anxiété) sont également fréquentes chez les patients épileptiques. Les patients dont les crises d'épilepsie sont mal maîtrisées présentent un fardeau de morbidité et de mortalité plus important, avec un risque accru de décès précoce, de blessures (p. ex. traumatisme crânien, fracture) et de problématiques psychosociales et une qualité de vie moindre. Ces derniers, et particulièrement ceux dont l'épilepsie est réfractaire, ont plus de risques de mort subite et inexplicée en épilepsie (MSIE) (Shorvon 2011). L'incidence annuelle de MSIE est rare; elle est de 0,35 cas pour 1 000 patients en rémission ou dont l'épilepsie est d'apparition récente, mais augmente chez les patients atteints d'épilepsie chronique (1 pour 1 000 cas) pour atteindre 9 cas pour 1 000 patients dont l'épilepsie est réfractaire (Tomson 2005). Les crises focales évoluant vers une crise bilatérale tonico-clonique constituent un facteur de risque important de MSIE (Cutillo 2021).

La prise en charge est multifactorielle (p. ex. médicale, psychosociale, nutritionnelle, chirurgicale); son objectif est de réduire la fréquence des crises avec un minimum d'effets indésirables. L'absence de crises est l'objectif ultime, quoique sa probabilité soit moindre chez les patients dont l'épilepsie est réfractaire. Les anticrises constituent la pierre angulaire du traitement; bien qu'ils ne suppriment pas le processus épileptogène à l'origine de la maladie, ils réduisent les symptômes et la fréquence des crises. Le choix de l'anticrise est individualisé en tenant compte notamment du type d'épilepsie, de la réponse antérieure aux anticrises, de ceux administrés en concomitance, du profil d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses ainsi que des comorbidités (p. ex. insuffisance rénale, obésité, anxiété) et des caractéristiques des patients (p. ex. femme en âge de procréer). Bien qu'une monothérapie constituée de 1 anticrise soit souhaitable, la majorité des patients dont l'épilepsie est réfractaire reçoivent une association de 2 anticrises ou plus.

La probabilité d'obtenir une réponse satisfaisante diminue généralement à mesure que le nombre d'échecs augmente (Blond 2020, Callaghan 2007, Chen 2018, Kwan 2000, Luciano 2007, Mula 2019). De plus, l'association de plusieurs médicaments est susceptible d'accroître le fardeau d'effets indésirables. Les anticrises sont associés à des effets indésirables neurologiques (p. ex. fatigue, ataxie, étourdissements, somnolence, céphalées), psychiatriques (p. ex. dépression, anxiété) et comportementaux (p. ex. irritabilité, agressivité, labilité émotionnelle). Les réactions cutanées sont également fréquentes (Zaccara 2007). Bien que la plupart soient d'intensité légère, il existe un risque de réactions graves et potentiellement mortelles, particulièrement au cours des 1^{res} semaines de traitement, telles que le syndrome *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), le syndrome Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique (Borelli 2018, Choudhary 2013, Peyrière 2006, Tennis 1997, Zaccara 2007).

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

Chez les patients dont les crises sont résistantes aux traitements pharmacologiques, les options non pharmacologiques incluent notamment la thérapie nutritionnelle cétogène (formule nutritive cétogène inscrite sur les listes), la neurostimulation, telle l'implantation d'un stimulateur du nerf vague, et la chirurgie de l'épilepsie. Toutefois, très peu de patients atteints d'épilepsie réfractaire sont candidats à la chirurgie et chez ceux qui y sont admissibles, le taux de succès dépend du type de chirurgie. Finalement, la thérapie cognitivo-comportementale peut être utilisée, notamment pour prendre en charge les comorbidités psychiatriques ou neurodéveloppementales.

Besoin de santé

Malgré l'arsenal thérapeutique offert et l'avènement d'anticrises de 3^e génération, la proportion de patients ayant une épilepsie réfractaire (20 à 40 %; Kalilani 2018, Lopez Gonzalez 2015, Sisodiya 2007, Sultana 2021) est restée pratiquement inchangée au fil du temps. Il subsiste donc un besoin d'options supplémentaires afin de permettre à davantage de patients atteints d'épilepsie réfractaire d'atteindre les objectifs du traitement et ainsi de réduire le lourd fardeau de morbidité et de mortalité auquel ils sont exposés.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études C017 (Krauss 2020) et C013 (Chung 2020) et leur prolongation respective (Klein 2022, French 2021) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude C021 (Sperling 2020) a également été considérée. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée, réalisée par le fabricant, a été appréciée.

Étude C017

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du cénobamate à celles du placebo. Il a été réalisé sur 437 adultes ayant eu un diagnostic d'épilepsie focale selon la définition de l'*International League Against Epilepsy* (ILEA 1981, Berg 2010) et dont les crises persistaient malgré un traitement constitué d'au moins 1 anticroise durant les 2 années précédentes. Pour être admis, les patients devaient avoir au moins 8 crises durant la période d'observation de 8 semaines, y compris un minimum de 3 crises par segment consécutif de 4 semaines, et l'intervalle sans crise devait être inférieur à 25 jours. Les patients ne présentant que des crises focales conscientes sans composante motrice ou à début généralisé ainsi que ceux ayant des antécédents d'état de mal épileptique durant les 3 mois précédents étaient exclus. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la zone géographique. Les patients ont été répartis en 4 groupes pour recevoir, par voie orale 1 fois par jour, 1 des traitements suivants, en concomitance avec 1 à 3 anticroises à dose stable depuis au moins 1 mois :

- cénobamate 100 mg;
- cénobamate 200 mg;
- cénobamate 400 mg;
- placebo.

L'étude comprend 2 périodes, menées à double insu :

- Phase de titration de 6 semaines :
 - Dans le protocole initial, la dose de départ était de 100 mg; elle était augmentée par incrément de 100 mg par semaine jusqu'à l'atteinte de la dose du groupe assigné. Après un

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

amendement du protocole en cours d'étude, la dose initiale a été ramenée à 50 mg et la titration a été ralentie à raison d'incréments de 50 mg par semaine, jusqu'à l'atteinte de la dose cible. Pour les patients du groupe cénobamate 400 mg, une fois que la dose de 200 mg était atteinte, elle était augmentée à raison de 100 mg par semaine jusqu'à l'atteinte de 400 mg. Après la 1^{re} semaine à la dose cible, celle-ci pouvait être ramenée à la dose du palier précédent.

- Phase d'entretien de 12 semaines :
 - L'augmentation de dose n'était plus permise et les patients continuaient la dose atteinte à la fin de la période de titration. Durant les 2 premières semaines de la période d'entretien, la dose pouvait être réduite une fois de 50 mg en cas d'intolérance, puis les ajustements posologiques n'étaient plus permis.

L'ajustement posologique des anticrises concomitants n'était pas permis tout au long de l'étude.

Différents paramètres d'évaluation ont été employés afin de répondre aux exigences réglementaires de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'European Medicines Agency (EMA). Le paramètre principal évalué pour la FDA est le pourcentage de variation de la fréquence des crises focales sur 28 jours après 18 semaines (6 semaines de titration suivies de 12 semaines de traitement d'entretien) par rapport au début de l'étude. La proportion de patients ayant eu une réduction d'au moins 50 % des crises focales après 18 semaines a été évaluée comme paramètre secondaire. Pour l'EMA, ce dernier est évalué comme paramètre principal et le pourcentage de variation de la fréquence des crises sur 28 jours, comme paramètre secondaire, tous 2 au cours de la phase d'entretien seulement par rapport à la valeur initiale.

Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal a été testé par une approche hiérarchisée en comparant chaque dose au placebo, soit celle de 200 mg, suivie de celle de 400 mg et, enfin, 100 mg, pour l'évaluation du paramètre principal tant de la FDA que de l'EMA. Les analyses ont porté sur la population en intention de traiter modifiée, qui inclut tous les patients qui ont reçu au moins 1 dose de traitement et pour lesquels au moins 1 évaluation a été réalisée au cours de l'étude (ITTm) ou au cours de la phase d'entretien (ITTm-E). Le tableau suivant présente les principaux résultats, sauf ceux du groupe ayant reçu la dose cible de 100 mg, car elle n'est pas recommandée dans la monographie de produit.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude C017 (Krauss 2020)

Paramètre d'évaluation	CNB 200 mg ^a	CNB 400 mg ^a	Placebo ^a
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
<i>FDA</i> Variation du nombre de crises focales par période de 28 jours ^{b,c} Valeur p ^d	(n = 109) -55,0 % p < 0,0001 ^e	(n = 111) -55,0 % p < 0,0001 ^e	(n = 106) -24,0 %
<i>EMA</i> Répondants ^{f,g} RC ^d Valeur p ^d IC95 %	(n = 98) 56 % 3,74 p < 0,0001 ^e 2,06 à 6,80	(n = 95) 64 % 5,24 p < 0,0001 ^e 2,84 à 9,67	(n = 102) 25 %
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE			
<i>FDA</i> Répondants ^{c,g,h}	(n = 109) 57,8 %	(n = 111) 60,4 %	(n = 106) 21,7 %
<i>EMA</i> Variation du nombre de crises focales par période de 28 jours ^{b,f,h}	(n = 98) -56,5 %	(n = 95) -63,0 %	(n = 102) -27,0 %

CNB : Cénobamate; EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cote.

- a En concomitance avec leur traitement, tous les patients reçoivent 1 à 3 anticrises.
- b Pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises focales par rapport à l'inclusion et rapporté sur une moyenne de 28 jours au cours de la période de traitement. Les crises focales incluent : les crises focales conscientes avec composante motrice, les crises focales avec conscience altérée et les crises focales avec évolution vers une crise bilatérale tonico-clonique.
- c Analyse en intention de traiter modifiée (ITTm) après 18 semaines (6 de titration et 12 d'entretien). Cette analyse inclut tous les patients qui ont reçu ≥ 1 dose de traitement et eu ≥ 1 évaluation d'efficacité.
- d Par rapport au placebo.
- e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatéral de 0,05.
- f Analyse en ITTm-E durant la phase d'entretien seulement (semaines 12 à 18). Cette analyse inclut tous les patients qui ont reçu ≥ 1 dose de traitement et eu ≥ 1 évaluation d'efficacité durant la phase d'entretien.
- g Proportion de patients ayant eu une réduction d'au moins 50 % des crises focales par rapport à l'inclusion au cours de la période de traitement.
- h Les résultats sont exploratoires en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique
- Les risques de biais de sélection et de détection sont considérés comme faibles. Il existe toutefois un risque de biais d'attrition pour ce qui est de la comparaison de la dose de 400 mg au placebo, puisque seuls 73 % des patients du groupe ayant reçu la dose de 400 mg de cénobamate se sont maintenus dans l'étude, la principale raison d'abandon étant les effets indésirables. L'influence de ce taux d'attrition sur les résultats est incertaine.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la zone géographique. Le type et le nombre d'anticrises concomitantes auraient été des facteurs de stratification pertinents en raison de l'indication du cénobamate (traitement d'appoint).
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Bien que le devis ait été amendé en cours d'étude de façon à réduire la dose initiale et à procéder à une titration plus lente, le schéma posologique amendé présente aussi une dose initiale plus

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

élevée et une titration plus rapide que celui recommandé dans la monographie de produit; les résultats pourraient ainsi surestimer les effets indésirables du cénobamate.

- Les paramètres d'évaluation principal et secondaire sont jugés adéquats dans le contexte de l'épilepsie focale réfractaire. La durée de l'étude est courte, mais similaire à ce qui est observé dans les autres études portant sur cette maladie.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats, bien qu'un EEG fût réalisé pour établir le diagnostic, ce qui n'est pas nécessaire en pratique courante. Toutefois, il n'est pas attendu que cette différence affecte la validité externe.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Leur âge moyen était de 40 ans et le délai depuis leur diagnostic, d'environ 24 ans. Ils présentaient un nombre médian de crises variant de 8,4 à 11,0 par 28 jours. Il s'agit majoritairement de crises avec conscience altérée (79 %) ou avec évolution vers une crise bilatérale tonico-clonique (60 %). Les patients avaient fait l'essai de 3 anticrises (écart-type : 2 à 4) antérieurement. En moyenne, la majorité (74 %) prenait 2 à 3 anticrises concomitamment, les plus fréquents étant le lévétiracétam (43 %), la lamotrigine (31 %) et la carbamazépine (28 %).
- La titration forcée du traitement à l'étude ne reflète pas la pratique clinique et peut notamment mener à une surestimation de l'incidence des effets indésirables et du taux d'abandons. Toutefois, ce type de devis est similaire à celui d'autres études avec des anticrises.
- Les ajustements posologiques des anticrises concomitantes n'étaient pas permis tout au long de l'étude, ce qui ne reflète pas la pratique clinique. Compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses du cénobamate, l'impossibilité de réduire les doses des anticrises concomitantes pourrait avoir affecté négativement le profil d'innocuité.
- Bien qu'une grande variabilité quant à la fréquence des crises soit observée en pratique clinique chez les patients réfractaires, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, selon les cliniciens consultés.
- Le placebo est un comparateur adéquat dans le contexte où tous les patients recevaient de 1 à 3 anticrises de façon concomitante tout au long de l'étude.

Les résultats démontrent qu'après 18 semaines de traitement, le cénobamate aux doses quotidiennes de 200 et 400 mg est statistiquement supérieur au placebo pour réduire le nombre de crises par 28 jours. De façon exploratoire, les résultats concernant ce paramètre portant seulement sur la phase d'entretien abondent dans le même sens. De plus, les résultats montrent que le cénobamate aux doses quotidiennes de 200 et 400 mg est statistiquement supérieur au placebo pour obtenir une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises durant la période d'entretien. Il en va de même concernant ce paramètre évalué sur toute l'étude et dont les résultats sont exploratoires.

Par ailleurs, une analyse préspecifiée a été réalisée pour évaluer la proportion de patients devenus exempts de crises (répondants 100 %) durant la phase d'entretien par rapport à la valeur initiale. Numériquement plus de patients ayant reçu du cénobamate (200 mg : 11,2 %; 400 mg : 21,1 %) sont devenus exempts de crises comparativement à ceux ayant reçu un placebo (1,0 %). Toutefois, puisqu'il

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

n'y a pas eu d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est exploratoire et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Données d'efficacité intermédiaires à long terme

Les patients ayant intégré la phase de prolongation à devis ouvert (Klein 2022) ont tous reçu le cénobamate; la dose ciblée était de 300 mg après une phase de conversion. Les ajustements posologiques étaient permis tant pour le cénobamate que pour les autres anticrises; ces derniers pouvaient être ajoutés ou retirés, au besoin.

Les résultats suggèrent notamment que la réduction de la fréquence des crises mensuelles, le taux de répondants ($\geq 50\%$) et la proportion de patients exempts de crises se maintiennent jusqu'à 4 ans. L'interprétation des résultats de cette étude de prolongation est toutefois limitée en raison des limites inhérentes à son devis. Les résultats d'innocuité à long terme seront abordés dans la section qui leur est consacrée ci-après.

Étude C013

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du cénobamate à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 222 adultes ayant eu un diagnostic d'épilepsie focale et chez qui les crises persistent malgré un traitement par au moins 1 anticrise durant les 2 dernières années. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux de l'étude C017, à l'exception notamment du nombre de crises minimal qui est moins strict. Durant la période d'observation, les patients devaient avoir au moins 3 crises focales par mois avec un intervalle sans crise qui devait être inférieur à 21 jours. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le pays. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir par voie orale, 1 fois par jour, le cénobamate à la dose cible de 200 mg ou un placebo, tous 2 pris en concomitance avec 1 à 3 anticrises à dose stable depuis au moins 3 mois.

L'étude comprend 2 périodes à double insu :

- Une phase de titration de 6 semaines avec une dose de départ de 50 mg augmentée de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à l'atteinte de la dose cible de 200 mg. Chez les patients ne tolérant pas la dose supérieure durant cette phase, elle pouvait être ramenée au palier précédent.
- Une phase d'entretien de 6 semaines au cours de laquelle l'augmentation de dose n'était plus permise. La dose pouvait seulement être réduite en cas de problème de tolérabilité.

L'ajustement posologique des anticrises concomitantes n'était pas permis tout au long de l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de variation de la fréquence des crises par période de 28 jours après 12 semaines par rapport à l'inclusion. En l'absence d'ajustement pour corriger l'inflation du risque alpha, les paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme étant exploratoires. Les principaux résultats, obtenus sur la population en ITTm, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude C013 (Chung 2020)

Paramètre d'évaluation	Cénobamate ^{a,b} (n = 113)	Placebo ^b (n = 108)	RC (IC95 %) ou valeur p
Variation du nombre de crises focales par 28 jours ^{c,d}	-55,6 %	-21,5 %	p < 0,0001 ^e
Répondants ^{c,f}	50,4 %	22,2 %	3,94 (2,14 à 7,24) ^g

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cote.

a La dose cible de cénobamate est de 200 mg.

b En concomitance avec leur traitement, tous les patients reçoivent 1 à 3 anticrises.

c Analyse en intention de traiter modifiée (ITTm) après 12 semaines (6 de titration et 6 d'entretien). Cette analyse inclut tous les patients qui ont reçu ≥ 1 dose de traitement et eu ≥ 1 évaluation d'efficacité.

d Pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises focales à 12 semaines par rapport à l'inclusion, rapporté sur une moyenne de 28 jours. Les crises focales incluent les crises focales conscientes avec composante motrice, les crises focales avec conscience altérée et les crises focales avec évolution vers une crise bilatérale tonico-clonique.

e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatéral de 0,05.

f Pourcentage de patients ayant eu une réduction d'au moins 50 % des crises focales à 12 semaines par rapport à l'inclusion.

g L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Par ailleurs, les résultats d'une analyse *post hoc* montrent que la proportion de patients ayant terminé l'étude devenus exempts de crises durant la phase d'entretien par rapport à la valeur initiale est de 27,5 % dans le groupe traité au cénobamate et de 9,1 % dans le groupe placebo.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Étant donné que l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de cénobamate est généralement atteint en 14 jours, la durée de la phase d'entretien de 6 semaines est jugée courte pour apprécier le maintien de la réponse. Certains patients pourraient ainsi ne pas avoir atteint l'effet maximal du traitement, ce qui pourrait sous-estimer l'efficacité du cénobamate.
- L'étude ne permettait pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du cénobamate à la dose de 400 mg; cela fait que l'efficacité du cénobamate à juguler les crises pourrait être sous-estimée.
- Le schéma posologique utilisé ne correspond pas à celui recommandé dans la monographie de produit.
- Les ajustements posologiques des anticrises concomitantes n'étaient pas permis tout au long de l'étude, ce qui pourrait avoir affecté négativement le profil d'innocuité du cénobamate.
- L'absence d'ajustement pour corriger l'inflation du risque alpha fait que les résultats des paramètres secondaires sont de nature exploratoire.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments clés suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et relativement similaires à celle de l'étude C017 à l'exception notamment du nombre initial médian de crises par 28 jours (varie de 5,5 à 7,5 crises). De plus, l'information concernant le nombre d'anticrises utilisés antérieurement n'est pas présentée. Or, il s'agit d'une variable importante, puisque la probabilité de répondre à un nouveau traitement diminue avec le nombre d'échecs.
- Les patients tolérant bien le cénobamate, mais dont le traitement n'était pas adéquat à la dose de 200 mg, ne pouvaient pas recevoir une dose plus élevée, ce qui ne reflète pas la pratique clinique. À cela s'ajoute l'impossibilité d'effectuer l'ajustement posologique des anticrises concomitantes.

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

Toutefois, la possibilité d'interrompre la titration ou de diminuer la dose de cénobamate pour des raisons d'innocuité — décision qui a été prise pour 37 % des patients de l'étude — reflète adéquatement la pratique courante.

- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, selon les cliniciens consultés.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude C013 documentant l'efficacité à court terme du cénobamate à la dose cible de 200 mg/jour corroborent ceux de l'étude C017.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études pivots C017 et C013 sont cohérents avec ceux habituellement occasionnés par les anticrises; ils incluent notamment la somnolence, les étourdissements, la fatigue et la diplopie. La proportion de patients abandonnant le traitement pour des raisons d'innocuité augmente avec les doses plus élevées (14 % pour la dose de 200 mg, 21 % pour celle de 400 mg contre 5 % dans le groupe placebo de l'étude C017). Il en va de même pour la fréquence des effets indésirables.

En ce qui a trait aux réactions d'hypersensibilité graves, 3 cas de syndrome DRESS ont été rapportés au cours du développement clinique du cénobamate – 2 au cours d'une étude de phase I (dont 1 fatal) et 1 au cours de l'étude C017, chez des patients dont le traitement a fait l'objet d'une titration rapide et d'une dose de départ élevée. Aucun décès n'est survenu au cours des périodes de traitement à double insu des études pivots.

Dans les phases de prolongation (French 2021, Klein 2022), aucun nouveau signal d'innocuité ni aucune réaction d'hypersensibilité grave (syndrome DRESS, syndrome de Stevens Johnson, nécrose épidermique toxique) ne sont survenus. Au total, 9 décès sont survenus dans ces phases; aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Un 10^e décès, non lié au traitement, causé par un arrêt respiratoire a été constaté après la date de clôture des données.

L'essai C021, étude de phase III non comparative à devis ouvert ayant notamment pour but d'évaluer l'innocuité du cénobamate administré selon la dose initiale et le schéma de titration de la monographie de produit, présente des résultats intermédiaires (Sperling 2020). Après un suivi médian de 9 mois chez 1 347 adultes, aucun nouveau signal d'innocuité n'a été révélé; 4 décès ont été rapportés dans la publication et 6 sont survenus après la clôture des données. Aucun n'a été jugé lié au traitement par l'investigateur.

Pharmacocinétique – Étude C021

L'étude C021 permettait l'inclusion de patients prenant de la phénytoïne ou du phénobarbital. Elle a évalué l'effet du cénobamate — en raison de l'inhibition du CYP2C19 qu'il entraîne — sur les concentrations plasmatiques de phénytoïne et de phénobarbital (Vernillet 2018). Ses résultats montrent une augmentation des concentrations plasmatiques moyennes de phénytoïne de l'ordre de 26 % après 6 semaines de titration. Une proportion de 43,4 % des patients a eu une réduction de dose (de 25 à 33 % jusqu'à un maximum de 2/3 de la dose totale à l'inclusion était possible, à la discrétion de l'investigateur) au cours de la phase de titration de 12 semaines. Par ailleurs, 29,7 % des patients qui prenaient du phénobarbital ont dû diminuer leur dose.

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

Qualité de vie

L'effet du cénobamate sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients n'ont pas été étudiés dans les 2 études pivots analysées (C017 et C013). L'absence de ces données est déplorée, surtout qu'il s'agit d'un élément essentiel de la prise en charge des patients.

Une analyse *post hoc* des données provenant d'un seul centre américain (n = 37) dont les patients ont participé à l'étude C021 ou à la prolongation d'une des études pivots (C017 et C013) a évalué la qualité de vie à l'aide du *Quality of Life in Epilepsy Questionnaire* (QOLIE-31), questionnaire rempli par le patient (Elizebath 2021). Une enquête supplémentaire a été effectuée pour évaluer les visites à l'urgence pour des convulsions ou des blessures liées à ces dernières ainsi que les modifications des limitations du handicap liées à l'épilepsie, ce qui inclut notamment le statut d'emploi, les responsabilités professionnelles, l'autorisation de conduire et l'autonomie. Le score du QOLIE-31 va de 0 à 100 points, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie. Le score moyen au questionnaire QOLIE-31 pour l'ensemble des patients est de 67 points sur une période médiane de traitement de 5,6 ans, mais il varie selon la réponse. En effet, les patients ayant obtenu une plus grande réduction des crises, soit une réduction $\geq 90\%$ et une réduction de 100 %, ont obtenu un meilleur score moyen au QOLIE-31 (83 et 87 points, respectivement) que ceux chez qui la réduction des crises était moins importante, soit une réduction $\geq 50\%$ et $\geq 75\%$ (71 et 78 points, respectivement). Chez les patients chez qui la réduction des crises est inférieure à 50 %, le score moyen est de 60 points. Ces résultats suggèrent qu'un plus haut taux de réponse au cénobamate est associé à une meilleure qualité de vie. Les scores de départ n'étant pas présentés, ces observations doivent néanmoins être interprétées avec prudence. Quant à l'enquête supplémentaire, l'autorisation de conduire, le statut d'emploi, le niveau de responsabilité au travail et l'autonomie n'ont pas changé de manière significative par rapport à la période prétraitement, et ce, pour la majorité des patients. Finalement, 86 % des patients n'avaient pas eu à se rendre à l'urgence pour des convulsions ou des blessures liées aux convulsions dans les 3 mois précédant l'enquête. Toutefois, l'absence de comparaison avec le placebo, le devis ouvert et le faible nombre de patients limitent la portée de ces résultats.

Finalement, des données d'analyses *post hoc* de l'étude C021 (Aboumatar 2022) ainsi que des données en contexte de vie réelle (Pena-Ceballos 2023, Villanueva 2023) suggèrent que le cénobamate pourrait réduire la charge médicamenteuse chez certains patients en entraînant une diminution de doses des anticrises concomitantes et le retrait de 1 ou plusieurs anticrises.

Méta-analyse en réseau non publiée

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du cénobamate sont le brivaracétam, l'eslicarbazépine, le lacosamide et le pérampanel, qui sont des anticrises de 3^e génération inscrits sur les listes. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAeR) non publiée. Elle a notamment pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de cénobamate à celles du brivaracétam, de l'eslicarbazépine, du lacosamide, du pérampanel et du zonisamide. Ce dernier n'est toutefois pas commercialisé au Canada.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette MAeR est jugée acceptable; toutefois, n'étant pas publiée, elle n'a pas fait l'objet d'une révision par les pairs, ce qui constitue une limite. La revue systématique soutenant

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

la MAenR a été réalisée en utilisant une stratégie de repérage structurée et bien détaillée. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites. Des efforts ont été faits pour minimiser les biais potentiels lors du processus de sélection des études. Elle a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt (22 études au total) dont les 2 études pivots C017 et C013 portant sur le cénobamate.

- Le risque de biais des études incluses a été évalué par le *Cochrane Collaboration's risk of bias tool*, ce qui est adéquat. Il est faible dans la majorité d'entre elles, bien que certaines préoccupations aient été soulevées relativement à 4 études en raison d'un risque de biais d'attrition dans l'une d'entre elles et de biais de sélection dans les 3 autres.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne à effet aléatoire. L'effet fixe a également été exploré.
- L'hétérogénéité (I^2) a été évaluée pour chaque paramètre (comparaison pairée). Il n'y avait pas de résultat statistiquement significatif quant à l'hétérogénéité entre les résultats d'efficacité et d'innocuité.
- Les devis d'étude, leurs critères d'inclusion et d'exclusion et les caractéristiques des patients étaient généralement similaires; aucun modificateur d'effet n'a été détecté par les auteurs; par conséquent, aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée. Le nombre d'anticrises reçus antérieurement — facteur pronostic important, puisque la probabilité de réponse est d'autant plus faible que le nombre d'échecs est élevé — était toutefois peu rapporté. Néanmoins, considérant la durée de la maladie et le caractère réfractaire de l'épilepsie des patients inclus, il est probable qu'il y ait des déséquilibres susceptibles d'influencer les résultats de façon significative.
- Les doses de titration ont été exclues des analyses et les paramètres ont été évalués durant la phase d'entretien. Toutefois, 4 des 6 études portant sur le brivaracétam n'avaient pas de période de titration. Cette source d'hétérogénéité pourrait influencer les résultats de la comparaison avec ce dernier.
- Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité retenus sont le taux de répondants $\geq 50\%$ et 100% (absence de crise), paramètres jugés pertinents. Toutefois, la définition de l'absence de crises varie d'une étude à l'autre. L'approche ITT pragmatique, qui n'inclut que les patients ayant terminé l'étude (aussi appelée *completer analysis*) et qui ont donc pu tolérer la dose ayant permis d'atteindre l'absence de crises, est à privilégier (Gazzola 2007). L'approche *Last Observation Carried Forward* (LOCF) a également été utilisée dans certaines études et pourrait avoir surestimé la proportion de répondants à 100% .
- Les comparateurs inclus sont pertinents, à l'exception du zonisamide, qui n'est pas commercialisé au Canada. Cela ne devrait pas affecter l'ensemble des résultats, puisque seules 2 petites études avec le zonisamide ont été incluses dans le réseau.
- Le paramètre d'évaluation de l'innocuité est la proportion de patients ayant abandonné en raison d'effets indésirables, ce qui est adéquat.
- L'effet des traitements sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients n'ont pas été étudiés. L'absence de ces données est déplorée, surtout qu'il s'agit d'éléments essentiels à considérer pour évaluer le succès de la thérapie.

Les résultats quant à la proportion de patients atteignant une réduction du nombre de leurs crises montrent une différence statistiquement significative à court terme en faveur du cénobamate par rapport aux anticrises de 3^e génération. Les intervalles de confiance étroits rassurent quant au niveau de précision

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

des résultats. Toutefois, en raison des limites relevées lors de l'analyse de cette MAenR, l'ampleur des bénéfices incrémentaux est incertaine. En ce qui a trait à l'innocuité, le cénobamate n'est pas statistiquement différent de tous les autres anticrises de 3^e génération quant à la proportion de patients qui ont abandonné en raison d'effets indésirables. Les intervalles de confiance sont plus larges, ce qui entraîne une incertitude.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du cénobamate, l'INESSS a reçu 5 communications d'associations de patients, soit Épilepsie Montérégie et Épilepsie Section de Québec (communication commune), Association québécoise de l'Épilepsie (AQE), Epilepsy Association of Calgary, Epilepsy Southwestern Ontario et Edmonton Epilepsy Association. Les informations transmises ont été recueillies après consultation des membres du groupe (patients, famille, soignants), du personnel et de la direction de ces associations. Quant à la communication d'Epilepsy Association of Calgary, elle a également rapporté les résultats d'un sondage (*Needs and Service Gaps Assessment*; 2021). Aucune communication n'a fourni de citation directe de patients et aucune expérience avec le cénobamate n'a été rapportée.

Les communications décrivent le fardeau important que représente l'épilepsie pour la personne atteinte, sa famille, les soignants et la société. Elles exposent les conséquences des crises non maîtrisées sur la capacité à fréquenter un établissement scolaire, à trouver un emploi ou à conduire et les répercussions financières qui les accompagnent. Les personnes atteintes d'épilepsie sont en effet 2 à 3 fois plus susceptibles que la population générale d'être au chômage. Les impacts de l'épilepsie sur le sommeil et le fait que les patients limitent leur pratique d'activité physique ou s'en privent par peur des crises sont rapportés. Les troubles cognitifs et les comorbidités psychiatriques fréquemment associés à l'épilepsie alourdissent le fardeau de la maladie et l'altération de la qualité de vie des patients. De plus, les personnes atteintes d'épilepsie peuvent présenter un risque de décès prématurés 2 ou 3 fois supérieur à celui de la population générale.

Les patients et leurs proches doivent composer avec le caractère imprévisible des crises, ce qui leur cause de la détresse et un découragement. La confusion et un sentiment d'impuissance font également partie des défis auxquels les proches sont confrontés. La stigmatisation liée à l'épilepsie est un défi considérable pour certains patients, ce qui impacte négativement les interactions sociales. Par ailleurs, les patients ayant des crises focales avec conscience altérée ne reçoivent souvent pas les bons soins par les 1^{ers} intervenants en raison d'une mauvaise compréhension de la maladie.

En ce qui concerne les traitements médicamenteux, les patients sont souvent incommodés par divers effets indésirables des anticrises dont le brouillard mental, la fatigue, les problèmes de mémoire, les changements de personnalité, les idées suicidaires, les sautes d'humeur, la dépression et l'anxiété. Étant donné que plusieurs patients doivent prendre plus de 1 anticrise, ils risquent de subir des effets indésirables additifs.

Les patients recherchent de nouvelles options de traitement au profil d'innocuité favorable afin, notamment, de devenir exempts de crise, de pouvoir occuper un travail, d'augmenter leur autonomie et de réduire le fardeau des aidants. Le besoin d'options sécuritaires chez la femme enceinte est également exprimé afin de faciliter la prise en charge de la maladie lors de la grossesse.

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

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de la Ligue canadienne contre l'épilepsie (LCCE), regroupement de professionnels de la santé et des sciences fondamentales. Cette dernière a été écrite par le *Medical Therapeutic Committee leader* du LCCE, qui est un clinicien indiquant être lui-même atteint d'épilepsie. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens soulignent que l'absence de crise est l'objectif thérapeutique le plus important en pratique clinique. Bien qu'une réduction des crises (p. ex. ≥ 50 , 75 ou 90 %) soit un paramètre d'évaluation important dans les études cliniques, la qualité de vie ne s'améliore significativement que si le patient devient exempt de celles-ci; l'absence de crise a un impact direct, notamment sur la capacité à travailler et l'autorisation de conduire. Toutefois, la reprise de l'activité professionnelle ou de la conduite n'est pas toujours possible chez les patients réfractaires, même en l'absence de crise. La réemployabilité est parfois difficile si les patients ont vécu de nombreuses années en invalidité. Les autres objectifs de traitement importants sont la réduction du fardeau des aidants, la prévention de la mortalité prématurée et de la MSIE, la prévention des rechutes, la réduction des effets indésirables et l'évitement des procédures invasives (p. ex. chirurgie de l'épilepsie).

La tenue d'un journal de crises rempli par le patient est l'outil le plus souvent utilisé en pratique clinique pour évaluer l'efficacité d'un médicament sur la fréquence des crises. Toutefois, hors du cadre d'un essai clinique, ce n'est qu'une minorité de patients qui tient de manière assidue un journal de crises, se contentant plutôt d'une estimation personnelle de la fréquence de leurs crises lors des suivis cliniques (souvent une sous-estimation). Bien qu'il soit facile de déterminer la réponse à un traitement en cas de très bonne réponse (p. ex. exempt de crise) ou de très mauvaise réponse, il est plus difficile de déterminer l'amplitude de la réponse entre ces 2 extrêmes, notamment parce que le souvenir des crises par le patient n'est pas toujours juste et certains patients ne se rendent pas compte qu'ils ont fait une crise. Dans certains cas, un décompte objectif des crises est effectué dans le cadre d'une hospitalisation avec un EEG en continu. En l'occurrence, 4 catégories générales sont typiquement utilisées dans la pratique québécoise : aucune amélioration, légère amélioration, très bonne amélioration et détérioration.

En pratique, les patients atteints d'épilepsie réfractaire sont couramment traités par plusieurs anticrises concomitantes dont les modes d'action sont différents ou complémentaires. De façon générale, les cliniciens se limitent à 3 anticrises concomitantes pour minimiser la survenue d'effets indésirables. Dans de rares cas d'épilepsie grave, les patients peuvent recevoir plus de 3 anticrises concomitantes. Ils ont souligné que, malgré l'arrivée de nouveaux médicaments anticrises au cours des 20 dernières années, la proportion de patients dont l'épilepsie est réfractaire demeure relativement inchangée. Par conséquent, ils estiment que de nouvelles options sont nécessaires pour réduire le lourd fardeau des patients atteints d'épilepsie réfractaire.

Après l'échec de 2 anticrises à la dose maximale tolérée, le patient est considéré comme réfractaire et une réévaluation du diagnostic ainsi qu'une recherche plus approfondie de l'étiologie sont effectuées. Le patient sera également évalué pour vérifier s'il peut être un bon candidat pour une chirurgie de l'épilepsie. Toutefois, seulement 1 à 5 % des patients sont admissibles à la chirurgie et il s'agit d'un processus qui peut s'échelonner sur plusieurs années, selon les cliniciens. Selon eux, des options de traitement supplémentaires sont nécessaires chez ces patients, puisque les crises étant mal maîtrisées pendant la

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

période d'attente, ils demeurent à risque de complications et de mortalité. Ils ont également souligné qu'étant donné que la chirurgie a globalement une efficacité modeste (50 à 70 %, au mieux), des options supplémentaires sont également requises chez les patients dont la chirurgie a échoué.

Les cliniciens sont d'avis que les résultats des études cliniques portant sur le cénobamate sont cliniquement significatifs comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Ils estiment que l'ampleur de la réponse obtenue avec le cénobamate est impressionnante, particulièrement en ce qui concerne la proportion de patients qui sont exempts de crises; ce paramètre est plus difficile à atteindre chez des patients dont l'épilepsie est réfractaire. Ils soulignent qu'un taux de réponse de cette ampleur n'a jamais été observé avec d'autres anticrises auparavant dans une population réfractaire. Par ailleurs, l'effet semble se maintenir dans l'étude de prolongation, ce qui est très encourageant, selon eux. Le cénobamate est également efficace pour réduire la fréquence des crises chez de nombreux patients. D'après les résultats de l'analyse *post hoc*, l'auteur de la communication reçue considère que le cénobamate améliore la qualité de vie des patients. Quant à l'efficacité comparative, les cliniciens consultés soulignent qu'aucun anticrise ne s'est démarqué jusqu'à présent dans les comparaisons indirectes publiées, et ce, malgré un nombre élevé d'options offertes. La MAEnR non publiée du fabricant est donc la 1^{re} comparaison indirecte à avoir démontré une efficacité différentielle. Bien que conscients des limites associées à ce type de devis, les cliniciens sont, du fait de ses résultats et de ceux des essais pivots, conduits à considérer le cénobamate comme plus efficace que d'autres anticrises de 3^e génération (brivaracétam, eslicarbazépine, lacosamide, pérampnel).

En ce qui concerne l'innocuité, la plupart des effets indésirables rapportés en ce qui concerne le cénobamate sont cohérents avec l'effet de classe des anticrises actuellement offerts. Bien qu'il y ait plus d'effets indésirables rapportés avec la dose de 400 mg, cette dernière serait certainement utilisée en pratique clinique chez les patients dont les crises persistent malgré la dose de 200 mg et qui la tolèrent, puisqu'elle procure le plus grand bénéfice clinique. Afin que le cénobamate soit mieux toléré, les cliniciens ont mentionné qu'ils diminueraient la dose des autres anticrises concomitantes en cas d'interaction médicamenteuse avant de porter la dose à 400 mg, comme présenté dans l'étude C021. Parmi les réactions d'hypersensibilité graves, le syndrome DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique sont les effets indésirables les plus redoutés. Ce type de réaction n'est pas propre au cénobamate. Les cliniciens ont mentionné que les spécialistes susceptibles de prescrire le cénobamate ont l'habitude de surveiller ou de prendre en charge les réactions d'hypersensibilité graves. Lorsque vient le moment d'introduire un nouveau traitement au potentiel d'effets indésirables graves, des explications sont fournies d'emblée au patient sur la marche à suivre si des symptômes sont présents (p. ex. cesser le traitement, aller à l'urgence). De plus, une infirmière clinicienne en épilepsie est présente — dans certains centres hospitaliers — entre les rendez-vous avec le spécialiste pour assurer un suivi téléphonique avec les patients.

Par ailleurs, le cénobamate ne serait pas utilisé chez les patients nécessitant une réponse thérapeutique rapide ni chez ceux ayant des antécédents du syndrome DRESS (ou un membre immédiat de leur famille). Tout comme la lamotrigine, le cénobamate nécessite une titration lente afin d'éviter les réactions d'hypersensibilité graves. À cet égard, les cliniciens sont rassurés par les résultats de l'étude C021 (aucune réaction d'hypersensibilité grave) dont le devis prévoyait une dose de départ de cénobamate réduite et une titration plus lente, qui sont représentatifs du schéma posologique recommandé à la monographie. Par ailleurs, aucun nouveau signal d'innocuité ni aucune réaction d'hypersensibilité grave n'ont été

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

signalés dans les études de prolongation, ce qui a conforté les cliniciens. En se basant sur les résultats de la MAEnR non publiée, les cliniciens ne s'attendent pas à ce que le profil d'innocuité du cénobamate diffère significativement des autres anticrises de 3^e génération. Ils sont d'avis que le profil d'innocuité du cénobamate est somme toute favorable avec le schéma posologique recommandé dans la monographie de produit. Finalement, un clinicien mentionne que son expérience clinique du médicament corrobore les résultats d'efficacité et d'innocuité observés dans les études.

Advenant son inscription, plusieurs cliniciens sont d'avis que le cénobamate serait une option de 3^e intention pour le traitement d'appoint de l'épilepsie focale réfractaire. Un clinicien mentionne toutefois qu'une utilisation en 1^{re} ou 2^e intention ne peut être exclue dans le futur, si le cénobamate s'avère aussi efficace et bien toléré que le laissent penser les résultats des essais cliniques. Ce même clinicien a ajouté que bien que le cénobamate serait majoritairement utilisé en tant que traitement d'appoint à d'autres anticrises, une utilisation en monothérapie, afin notamment de réduire la charge médicamenteuse, pourrait être envisageable si son efficacité venait à être clairement établie chez un patient donné. Le cénobamate serait majoritairement réservé aux cas les plus difficiles, notamment en raison de sa complexité d'utilisation (p. ex. titration lente, gestion des interactions médicamenteuses). À cela s'ajoute l'absence de données chez la femme enceinte ainsi que chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, qui limite le recours à ce médicament pour ces populations. Le ratio risque-bénéfice devrait être évalué au cas par cas chez les patientes en âge de procréer n'ayant plus d'autres options. Quant aux personnes âgées de 65 ans ou plus, il s'agit d'une population qui prend déjà plusieurs médicaments pour d'autres maladies concomitantes. Par conséquent, le cénobamate serait une option peu attrayante compte tenu notamment des interactions médicamenteuses potentielles. Par ailleurs, une infirmière clinicienne sondée par Épilepsie Montréal et Épilepsie Section de Québec a rapporté que le cénobamate pourrait être prescrit aux patients dont les crises ne sont pas maîtrisées, ce qui inclut ceux qui portent un stimulateur du nerf vague, qu'ils aient eu ou non une chirurgie de l'épilepsie.

Finalement, les cliniciens concluent que le cénobamate ne viendrait pas remplacer un anticrise en particulier, puisque chaque molécule a son utilité; il serait une option de traitement supplémentaire à l'arsenal thérapeutique offert.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Contexte de la maladie et besoin de santé

- Au Canada, l'épilepsie est la 2^e affection neurologique la plus fréquente après la migraine, affectant environ 1 personne sur 100 à 200.
- Les anticrises constituent la pierre angulaire du traitement; ils réduisent la fréquence des crises, mais ne guérissent pas la maladie. Lorsque les crises persistent malgré l'essai adéquat d'au moins 2 anticrises utilisés de manière appropriée, l'épilepsie est dite réfractaire; elle est associée à un fardeau accru de morbidité et de mortalité.
- La proportion de patients dont l'épilepsie est réfractaire est restée pratiquement inchangée au fil du temps (20 à 40 %) malgré les nombreux anticrises offerts. Des options de traitement supplémentaires sont donc nécessaires afin de réduire le nombre et la gravité des crises et

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

d'augmenter la probabilité d'atteindre l'absence de crises pour tenter de réduire les conséquences fonctionnelles et l'altération de la qualité de vie provoquées par la maladie.

Résultats d'efficacité et d'innocuité

- L'évaluation repose sur 2 études de bonne qualité de méthodologique.
- Leurs résultats démontrent que le cénobamate réduit de façon statistiquement significative la fréquence des crises comparativement au placebo et que l'efficacité semble se maintenir à plus long terme. Les cliniciens consultés sont d'avis que les résultats sont cliniquement significatifs.
- Les résultats d'analyses exploratoires préspecifiées (étude C017) ou non préspecifiées (étude C013) indiquent qu'une proportion plus importante de patients devient exempte de crises dans les groupes ayant reçu le cénobamate. Les cliniciens soulignent que la réponse obtenue avec le cénobamate sur ce paramètre est d'une ampleur beaucoup plus élevée que celle observée avec d'autres anticrises chez des patients dont l'épilepsie est réfractaire.
- Les résultats de la MAenR non publiée montrent, à court terme, une différence statistiquement significative en faveur du cénobamate par rapport aux autres anticrises de 3^e génération pour réduire la fréquence des crises de 50 % et 100 %. En raison de certaines limites relevées lors de l'analyse, l'ampleur des bénéfices incrémentaux procurés par le cénobamate est toutefois incertaine.
- Du point de vue de l'innocuité, la plupart des effets indésirables rapportés en ce qui concerne le cénobamate sont cohérents avec l'effet de classe des anticrises. Le risque de survenue de réactions d'hypersensibilité graves (syndrome DRESS, notamment) semble réduit avec la dose de départ plus faible et le schéma de titration plus lente préconisés dans la monographie de produit. Les cliniciens sont d'avis que le profil d'innocuité du cénobamate est somme toute favorable avec ce schéma posologique et ne s'attendent pas à ce que son profil d'innocuité diffère significativement des autres anticrises de 3^e génération.
- Dans les données évaluées, les résultats de la qualité de vie présentent plusieurs limites. Ainsi, l'effet du cénobamate sur la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie focale réfractaire est incertain. L'ampleur différentielle avec les autres anticrises est inconnue.
- Selon les cliniciens consultés, le cénobamate ne viendrait pas remplacer un anticrise en particulier; il serait une option de traitement supplémentaire à l'arsenal thérapeutique offert. Selon eux, le cénobamate serait toutefois majoritairement réservé en dernier recours aux cas les plus difficiles, notamment en raison de sa complexité d'utilisation (p. ex. titration lente, gestion des interactions médicamenteuses).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du cénobamate est reconnue pour le traitement de l'épilepsie focale réfractaire.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le cénobamate est plus efficace qu'un placebo, lorsqu'il est administré en ajout à 1 à 3 anticrises concomitantes, pour réduire la fréquence des crises chez des adultes atteints d'épilepsie focale réfractaire.

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

- Ils reconnaissent le besoin de réduire la morbidité et le risque accru de mortalité qui persistent chez les patients dont l'épilepsie est réfractaire aux traitements reçus.
- Les membres reconnaissent que le cénobamate est supérieur aux autres anticrises de 3^e génération pour réduire la fréquence des crises; ils admettent toutefois que l'ampleur des bénéfices incrémentaux est incertaine.
- Les membres sont rassurés que les cliniciens consultés estiment que le profil d'innocuité du cénobamate est favorable avec le schéma posologique recommandé dans la monographie de produit et par le fait qu'ils ne s'attendent pas à ce qu'il diffère significativement des autres anticrises 3^e génération. Ils adhèrent à leur opinion.
- L'incapacité à conclure quant à l'effet du cénobamate sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients est déplorée, puisque ces 2 éléments constituent des objectifs centraux de la prise en charge.
- Les membres sont d'avis que le cénobamate répond à un besoin de santé chez les patients dont l'épilepsie est réfractaire aux traitements offerts.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Xcopri^{MC} et ceux de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Xcopri^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 30 jours ^{c,d}
Cénobamate Co. Xcopri ^{MC}	Phase de titration : 12,5 mg 1 fois par jour pendant 2 semaines, puis augmentation graduelle de la dose toutes les 2 semaines (25, 50, 100 et 150 mg) jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien Phase d'entretien : 200 mg 1 fois par jour ^e	8,80 \$/Co. de 12,5, 25, 50, 100, 150 et 200 mg	264 \$
COMPARATEURS			
Acétate d'eslicarbazépine Co. Aptiom ^{MC}	400 mg 1 fois par jour pendant 1 ou 2 semaines, puis dose portée à 800 mg par jour ^f	9,56 \$/Co. de 200, 400, 600 et 800 mg	287 \$
Brivaracétam Co. Brivlera ^{MC}	50 mg 2 fois par jour ^g	4,32 \$/Co. de 10, 25, 50, 75 et 100 mg	259 \$
Lacosamide Co. Vimpat ^{MC} et version génériques	Phase de titration : 50 mg 2 fois par jour, puis augmentation de 50 mg 2 fois par jour chaque semaine jusqu'à l'atteinte de la dose maximale recommandée de 200 mg 2 fois par jour Phase d'entretien : 200 mg 2 fois par jour	0,63 \$/Co. de 50 mg 0,88 \$/Co. de 100 mg 1,18 \$/Co. de 150 mg 1,45 \$/Co. de 200 mg	87 \$
Pérampanel Co. Fycompa ^{MC}	12 mg 1 fois par jour ^h	9,45 \$/Co. de 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mg	284 \$

Co. : Comprimé.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (mai 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d À des fins de simplification, seul le coût d'acquisition associé à la phase d'entretien est présenté.
- e La dose quotidienne peut être augmentée par incrément de 50 mg jusqu'à une dose maximale de 400 mg en fonction de la réponse clinique et de la tolérance au traitement. Le coût d'acquisition mensuel du traitement est alors de 528 \$.
- f La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à atteindre la dose maximale de 1 200 mg. Le coût d'acquisition mensuel du traitement est alors de 574 \$.
- g La dose peut être ajustée pour s'établir entre 25 mg 2 fois par jour jusqu'à 100 mg 2 fois par jour.
- h Une dose de 2 à 12 mg peut être administrée selon la prise concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques.

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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du cénobamate par l'INESSS repose sur l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type analyse	Coût-utilité
Population ciblée	Adultes atteints d'épilepsie focale réfractaire, dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante après l'essai de 2 anticrises et qui ont besoin d'un traitement d'appoint
Traitements comparés	Cénobamate comparativement aux anticrises de 3 ^e génération (acétate d'eslicarbazépine, brivaracétam, lacosamide et pérampnel)
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé
Horizon temporel	À vie
Modèle et modélisation	<p>Représentation adaptée du modèle de Markov utilisé</p> <p>Légende SNV : Stimulation du nerf vague</p>
Sources des données	<p>Étude C017 (Krauss 2020) Prolongation de l'étude C017 (Klein 2022) Étude C013 (Chung 2020) Prolongation de l'étude C013 (French 2021) Étude C021 (Sperling 2020) Méta-analyse en réseau précitée</p>
Coûts considérés	D'acquisition, de suivi clinique, d'interventions chirurgicales, d'hospitalisation, indirects

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Structure du modèle : Le fabricant retient un modèle à 5 états de santé selon différents niveaux de réponse représentés par des taux de réduction des crises. Selon les experts consultés, l'évaluation de la réponse aux traitements en pratique clinique ne permet pas de capter adéquatement les réponses selon ces 5 niveaux. De plus, bien qu'il soit plausible qu'une réduction des crises ait un impact positif sur la qualité de vie, quelle que soit son ampleur, les experts mentionnent que seule l'absence de crises est susceptible de s'accompagner d'une amélioration notable de la qualité de

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

vie. L'INESSS retient donc un modèle à 3 états de santé (absence de réponse, réponse partielle et réponse complète).

- Comparateurs : Lors d'évaluations antérieures, l'INESSS a reconnu que l'efficacité et l'innocuité des anticrises de 3^e génération inscrits sur les listes étaient similaires ([INESSS 2017](#)). Par conséquent, il a réalisé son analyse comparativement au panier de traitements offerts pour cette indication selon leur utilisation relative en pratique, en se basant sur les données de facturation de la RAMQ
- Nombre initial médian de crises par période de 28 jours : L'INESSS retient un nombre de 8,5 crises par période de 28 jours reposant sur les données des études C013 et C017 et en cohérence avec celles provenant d'évaluations antérieures ([INESSS 2011](#), [INESSS 2014](#), [INESSS 2015](#), [INESSS 2017](#)). Ce nombre est supérieur à celui retenu dans l'analyse du fabricant (■ crises par période de 28 jours).
- Coût du cénobamate : Il a été ajusté en fonction de la distribution des patients aux différents paliers de dose d'entretien observée dans la phase de prolongation de l'étude C013. Ainsi, il est considéré que pour les patients recevant une dose supérieure à 200 mg (■ %), le coût de traitement double en raison du prix soumis identique pour toutes les teneurs.
- Ressources associées à la prise en charge des crises : Le fabricant considérait une prise en charge des crises dépendante de l'âge des patients, ce qui a été réfuté par les experts consultés. Par conséquent, l'INESSS retient le même coût de prise en charge des crises d'épilepsie, quel que soit l'âge des patients, en plus d'ajuster le coût à partir des sources de données québécoises. La prise en charge est toutefois dépendante du type de crise qui survient.

Notons qu'une incertitude persiste dans l'analyse quant au maintien de l'effet du cénobamate et de ses comparateurs à long terme. En effet, le modèle soumis considère qu'après 5 ans, les probabilités de transition entre les différents états de santé se stabilisent. Bien que les données cliniques suggèrent que l'efficacité se maintient jusqu'à environ 4 ans, des données à plus long terme seront nécessaires pour valider la plausibilité de cette hypothèse.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Xcopri^{MC} aux anticrises de 3^e génération pour le traitement des personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire, selon une approche probabiliste

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIOS DE RÉFÉRENCE ^a COMPARATIVEMENT À :				
Brivaracétam	■	■	■	Dominant
Acétate d'eslicarbazépine	■	■	■	Dominant
Lacosamide	■	■	■	Dominant
Pérampanel	■	■	■	Dominant
INESSS				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^{a,b}	0,24	0,89	-66 715	Dominant ^{c,d}
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti de Xcopri ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				s. o.
100 000 \$/QALY gagné				s. o.

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Elle repose sur 3 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à la proportion d'utilisation des anticrises de 3^e génération pour les traitements subséquents.
- L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Plus précisément, elle augmente le différentiel de coûts entre le cénobamate et ses comparateurs.
- Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que ses comparateurs.

Il convient de rappeler que les autres anticrises de 3^e génération ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour des produits innovateurs ou génériques ([rapport annuel de la RAMQ](#)).

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Les personnes atteintes d'épilepsie focale réfractaire souffrent généralement d'épilepsie depuis plusieurs années et subissent chaque mois le plus souvent un nombre conséquent de crises malgré l'utilisation concomitante de plusieurs anticrises. Cette situation est invalidante et s'accompagne de lourdes conséquences sur la qualité de vie des personnes atteintes, comme l'incapacité de travailler ou de conduire. Cela représente aussi un coût élevé pour la société en termes de perte de productivité, d'absentéisme et de visites médicales fréquentes. Bien que ni le retour au travail ni l'autorisation de la conduite automobile ne puissent généralement être envisagés chez la majorité des patients atteints d'épilepsie focale réfractaire, l'inscription du cénobamate pourrait permettre à certains de retrouver une plus grande autonomie, voire pour certains, d'envisager de s'engager dans une activité professionnelle même si celle-ci n'est pas à la hauteur de leurs aptitudes.

Par ailleurs, l'épilepsie réfractaire est associée à un risque plus élevé de décès (p. ex. MSIE ou par accident) comparativement à ceux dont l'épilepsie est maîtrisée (Tomson 2005). En réduisant la fréquence des crises, on peut espérer réduire le fardeau de morbidité et de mortalité qui les accompagnent et l'utilisation des ressources de santé qu'il engendre, mais cela demeure théorique.

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS ne s'attend pas à ce que les coûts supplémentaires engendrés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 années suivant l'inscription du cénobamate soient supérieurs à 10 M\$. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Au Canada, l'épilepsie touche environ 1 personne sur 100 à 200.
- Les anticrises sont la pierre angulaire du traitement. Malgré l'arsenal thérapeutique offert, 20 à 40 % des patients ont une épilepsie réfractaire. Il subsiste donc un besoin d'accroître la maîtrise des crises afin de réduire le fardeau de morbidité et de mortalité qui persiste chez cette population.
- Le cénobamate réduit de façon statistiquement significative la fréquence des crises par rapport au placebo; cet effet semble se maintenir à long terme. Les cliniciens consultés jugent que les bénéfices qu'il procure sont cliniquement significatifs.
- Les résultats d'une MAenR non publiée montrent que le cénobamate est supérieur aux autres anticrises de 3^e génération pour réduire la fréquence des crises. L'ampleur des bénéfices incrémentaux qu'il procure demeure toutefois incertaine.

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

- La plupart des effets indésirables rapportés en ce qui concerne le cénobamate sont cohérents avec l'effet de classe des anticrises. Les cliniciens sont d'avis que le profil d'innocuité du cénobamate est somme toute favorable avec le schéma posologique recommandé dans la monographie de produit.
- Le cénobamate serait une option de traitement supplémentaire à l'arsenal thérapeutique offert, selon les cliniciens. Il serait majoritairement réservé aux patients ayant épuisé les autres options de traitement.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti de 1 comprimé de cénobamate est de 8,80 \$ pour toutes les teneurs. Son coût d'acquisition mensuel à la dose d'entretien usuelle de 200 mg est de 264 \$. Il se situe dans l'intervalle de celui de ses comparateurs (87 à 287 \$). En considérant une dose supérieure à 200 mg, le coût de traitement du cénobamate est alors de 528 \$.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité du cénobamate. Comparativement aux anticrises de 3^e génération, le cénobamate est une option de traitement dominante, puisqu'elle génère une quantité supérieure de QALY en étant moins coûteuse que ses comparateurs.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Une amélioration de la maîtrise des crises pourrait contribuer à réduire le fardeau de morbidité et de mortalité associé à l'épilepsie réfractaire. Une réduction des visites médicales, des hospitalisations, des visites aux urgences et des procédures invasives (p. ex. chirurgie de l'épilepsie) constituerait un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé.
- Bien que ni le retour au travail ni l'autorisation de la conduite automobile ne puissent être envisagés chez la majorité des patients atteints d'épilepsie focale réfractaire, l'inscription du cénobamate pourrait permettre à certains de retrouver une plus grande autonomie et d'accroître leur capacité à participer activement à la société.
- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'il ne s'attend pas à ce que les coûts supplémentaires engendrés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 années suivant l'inscription du cénobamate soient supérieurs à 10 M\$.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Xcopri^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'épilepsie focale réfractaire.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent qu'en traitement d'appoint, le cénobamate est plus efficace qu'un placebo pour réduire la fréquence des crises. Ils adhèrent à la conclusion qu'il est supérieur aux anticrises de 3^e génération actuellement inscrits, bien que l'ampleur des bénéfices incrémentaux qu'il procure soit incertaine.

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

- Les membres estiment que le profil d'innocuité du cénobamate semble acceptable et adhèrent à la conclusion qu'il ne devrait pas se différencier significativement de celui des autres anticrises de 3^e génération.
- En améliorant la maîtrise des crises de patients dont l'épilepsie est réfractaire, les membres sont d'avis que le cénobamate répond à un besoin de santé.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le cénobamate constitue une option de traitement efficiente à ce prix de vente garanti.
- Bien qu'aucune analyse d'impact budgétaire n'ait été produite, l'incidence sur le budget de la RAMQ serait vraisemblablement inférieure à 10 M\$ sur 3 ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du cénobamate pour le traitement de l'épilepsie focale réfractaire constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Introduction d'une analyse pour le dosage sanguin des anticrises de nouvelle génération

Des travaux portant sur l'introduction d'une analyse pour le dosage sanguin des anticrises de nouvelle génération au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* dans le cadre du suivi thérapeutique de certaines catégories de patients prenant ces médicaments sont en cours. Advenant, une recommandation favorable de l'INESSS concernant cette analyse et une décision ministérielle d'ajouter tant cette dernière au répertoire que le cénobamate sur les listes des médicaments, il serait opportun d'ajouter ce dernier au panel d'anticrises.

Modifications d'indication

Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues pour le brivaracétam, l'eslicarbazépine, le lacosamide et le pérampanel

Pour faire référence aux médicaments contre les crises d'épilepsie, la [ligue internationale contre l'épilepsie](#) (ILAE; Perucca 2022) estime que le terme « anticrise » est plus approprié que les termes « anticonvulsivant » ou « antiépileptique », car il réduit le risque de mécompréhension de l'action réelle de ces médicaments. Bien qu'il ne soit pas encore utilisé largement à ce jour, l'INESSS utilisera désormais le terme « anticrise ». Le remplacement du terme « partielle » par « focale » reflète l'évolution du vocabulaire pour faire référence au point de départ des crises d'épilepsie.

Les indications deviendraient les suivantes :

Aptiom^{MC} (eslicarbazépine)

- ◆ pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie ~~partielle~~ **focale** réfractaire, c'est-à-dire à la suite de l'échec de 2 médicaments ~~antiépileptiques~~ **anticrises** appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison).

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

Brivlera^{MC}(brivaracétam)

Listes des médicaments

- ◆ pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie **partielle focale** réfractaire, c'est-à-dire à la suite de l'échec de 2 médicaments **antiépileptiques anticrises** appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison).

Il est à noter que le brivaracétam n'est pas autorisé s'il est administré en concomitance avec le lévétiracétam.

Liste des médicaments – Établissements

- ◆ pour le traitement **adjuvant d'appoint** des personnes **souffrant atteintes** d'épilepsie **partielle focale** réfractaire, déjà traitées par le brivaracétam par voie orale, lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée.

Fycompa^{MC}(pérampanel)

- ◆ pour le traitement d'appoint des personnes atteintes d'épilepsie **partielle focale** réfractaire, c'est-à-dire à la suite de l'échec de 2 médicaments **antiépileptiques anticrises** appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison).
- ◆ pour le traitement d'appoint des personnes atteintes de crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires réfractaires, c'est-à-dire à la suite de l'échec de 2 médicaments **antiépileptiques anticrises** appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison).

Vimpat^{MC}(lacosamide) et versions génériques

Listes des médicaments

- ◆ pour le traitement **adjuvant d'appoint** des personnes **souffrant atteintes** d'épilepsie **partielle focale** réfractaire, c'est-à-dire ~~qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à au moins deux antiépileptiques~~ **à la suite de l'échec de 2 médicaments anticrises appropriés et tolérés (utilisés soit en monothérapie ou en combinaison).**

Liste des médicaments – Établissements

- ◆ pour le traitement **adjuvant d'appoint** des personnes **souffrant atteintes** d'épilepsie **partielle focale** réfractaire, déjà traitées par le lacosamide par voie orale, lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée.

Ces modifications peuvent être effectuées indépendamment de la décision concernant Xcopri^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aboumatar S, Ferrari L, Stern S et coll.** Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: post hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open label study. AES 76th Annual Meeting 2022. [En ligne. Page consultée le 26 juillet 2023]. Disponible à : <https://cms.aesnet.org/abstractslisting/reductions-in-concomitant-drug-load-during-adjunctive-cenobamate-therapy--post-hoc-analysis-of-a-subset-of-patients-from-a-phase-3--multicenter--open-label-study>
- **Agence de la santé publique du Canada.** L'épilepsie au Canada. 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/64-03-17-2021-Epilepsy-in-Canada-FR-FINAL.pdf>

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

- **Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et coll.** Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
- **Blond BN, Hirsch LJ, Mattson RH.** Misperceptions on the chance of seizure freedom with antiseizure medications after two failed trials. *Epilepsia*. 2020 Aug;61(8):1789-90.
- **Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, et coll.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Epilepsia* 2018;59(12):2318-24.
- **Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, et coll.** Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62(4):382-9.
- **Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et coll.** Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
- **Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et coll.** Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31-7.
- **Chung SS, French JA, Kowalski J, et coll.** Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94(22):e2311-e2322.
- **Cutillo G, Tolba H, Hirsch LJ.** Anti-seizure medications and efficacy against focal to bilateral tonic-clonic seizures: A systematic review with relevance for SUDEP prevention. *Epilepsy Behav*. 2021;117:107815.
- **Elizbeth R, Zhang E, Coe P, et coll.** Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107796.
- **Fisher RS, Cross JH, French JA, et coll.** Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
- **French JA, Chung SS, Krauss GL, et coll.** Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*. 2021;62(9):2142-50.
- **Gazzola DM, Balcer LJ, French JA.** Seizure-free outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48(7):1303-7.
- **International League Against Epilepsy (ILAE).** Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- **ILAE.** Which terms should be used to describe medications used in the treatment of epilepsy? An ILAE position paper_Draft document submitted for public comments in 2022; Perruca et coll. [En ligne. Page consultée le 28 juillet 2023]. Disponible à : <https://www.ilae.org/guidelines/guidelines-and-reports/proposed-terms-for-medications-used-in-the-treatment-of-epilepsy>
- **Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, et coll.** The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59(12):2179-93.
- **Krauss GL, Klein P, Brandt C, et coll.** Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020;19(1):38-48.
- **Klein P, Aboumatar S, Brandt C, et coll.** Long-term efficacy and safety from an open-label extension of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 2022;99(10):e989–98.
- **Kwan P, Brodie MJ.** Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
- **López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, et coll.** Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia* 2015;30(7):439-46.
- **Luciano AL, Shorvon SD.** Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62(4):375-81
- **Mula M, Zaccara G, Galimberti CA, et coll.** Validated outcome of treatment changes according to International League Against Epilepsy criteria in adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2019;60(6):1114-23.

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

- **Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, et coll.** Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A "real-world" retrospective study. *Epilepsia* 2023;64(5):1225-35.
- **Peyrière H, Dereure O, Breton H, et coll.** Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155(2):422-8.
- **Shorvon S, Tomson T.** Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011;378(9808):2028-38.
- **Sisodiya S.** Etiology and management of refractory epilepsies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(6):320-30.
- **Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, et coll.** Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia* 2020; 61(6):1099-1108.
- **Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, et coll.** Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2021;96(17):805-17.
- **Télliez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S.** Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005;46(12):1955-62.
- **Tennis P, Stern RS.** Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49(2):542-6.
- **Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, et coll.** Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 11:54-61.
- **Vernillet L, Kamin M.** Drug–drug interactions between cenobamate and other antiepileptic drugs: results from phase I studies with carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and divalproex sodium. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(Suppl S1):S91.
- **Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezudo-García P, et coll.** Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: Outcomes from an Expanded Access Program. *Epilepsia Open* 2023 [Epub ahead of print].
- **Zaccara G, Franciotta D, Perucca E.** Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48(7):1223-44.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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