



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cénobamate (Xcopri)

Indication : Comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles chez l'adulte atteint d'épilepsie dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon satisfaisante par les traitements classiques.

Promoteur : Laboratoires Paladin

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Xcopri?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Xcopri comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles chez l'adulte atteint d'épilepsie dont les crises ne sont pas maîtrisées de façon satisfaisante par les traitements classiques, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Xcopri ne doit être remboursé que dans la prise en charge des crises partielles chez l'adulte atteint d'épilepsie dont les crises ne sont pas maîtrisées de façon satisfaisante par les traitements classiques, selon les critères utilisés par les régimes d'assurance médicaments publics pour les autres anticonvulsivants de troisième génération utilisés dans ce contexte.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Xcopri ne doit être remboursé que si son coût quotidien est égal ou inférieur à celui d'autres traitements d'appoint de troisième génération (lacosamide, brivaracétam, eslicarbazépine et pérampnel), et si l'éventuel impact budgétaire du remboursement est abordé.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon deux essais cliniques, quand Xcopri est utilisé en concomitance avec d'autres anticonvulsivants, ce traitement réduit la fréquence des crises convulsives partielles par rapport au placebo.
- Xcopri pourrait répondre à certains des besoins importants des patients atteints de crises convulsives partielles réfractaires, comme la réduction de la fréquence des crises.
- Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS estime que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de Xcopri par rapport au brivaracétam, à l'eslicarbazépine et au pérampnel.
- Se fiant aux prix courants accessibles au public, le promoteur estime que le remboursement de Xcopri entraînera des économies d'environ 1,7 million de dollars pour les régimes d'assurance médicaments publics sur les trois prochaines années. Cependant, l'impact budgétaire réel est incertain, puisque l'ACMTS a relevé plusieurs limites qui n'ont pas pu faire l'objet d'une réévaluation en raison du modèle choisi par le promoteur.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'épilepsie?

L'épilepsie est un trouble cérébral qui cause des convulsions récurrentes. Elle peut altérer significativement la santé mentale et physique des patients, les empêcher de vaquer à leurs activités quotidiennes et réduire leur espérance de vie. Au Canada, on estime que 300 000 personnes sont atteintes d'épilepsie.

Besoins non comblés en contexte d'épilepsie

Il faut de nouvelles options thérapeutiques, s'accompagnant de peu d'effets indésirables, permettant d'éliminer ou de réduire les crises et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Combien coûte Xcopri?

Le traitement par Xcopri coûterait 3 214 \$ par patient chaque année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du cénobamate comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises partielles chez l'adulte atteint d'épilepsie dont les crises ne sont pas maîtrisées de façon satisfaisante par les traitements classiques, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

Selon deux essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu (étude C013 [N = 222] et étude C017 [N = 437]) chez des adultes atteints d'épilepsie dont les crises partielles n'étaient pas adéquatement maîtrisées par jusqu'à trois anticonvulsivants, après entre 12 et 18 mois de traitement, le cénobamate a entraîné une réduction statistiquement significative et d'importance clinique de la fréquence des crises partielles d'épilepsie par rapport au placebo. En traitement d'appoint, le cénobamate à 200 mg une fois par jour a entraîné une réduction médiane de la fréquence des crises partielles sur 28 jours de 55,6 %, contre une réduction de 21,5 % dans le groupe de l'étude C013 ayant reçu le placebo. Dans l'étude C017, le pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises sur 28 jours était de 55,0 %, 55,0 % et 24,0 % dans les groupes du cénobamate à 200 mg par jour, du cénobamate à 400 mg par jour et du placebo, respectivement.

Les patients présentant des crises partielles soulèvent le besoin de traitements qui en réduisent la fréquence et qui améliorent leur qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le cénobamate pourrait répondre à certains des besoins soulevés par les patients présentant des crises partielles d'épilepsie réfractaires, notamment la réduction de la fréquence de ces crises. Cependant, le CCEM estime que le bénéfice comparatif de ce traitement par rapport à d'autres anticonvulsivants de troisième génération (lacosamide, brivaracétam, eslicarbazépine et pérampnel) est incertain.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le cénobamate et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le cénobamate est moins coûteux et plus efficace que le brivaracétam, l'eslicarbazépine et le pérampnel. Par conséquent, il pourrait être considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez les adultes présentant des crises d'épilepsie partielles insuffisamment maîtrisées par les traitements classiques qui ont besoin d'un traitement d'appoint. Cependant, les économies estimées dépendent de la fréquence initiale des crises (une fréquence initiale plus faible réduit les économies estimées), qui pourrait avoir été surestimée dans le scénario de référence du promoteur. Étant donné l'incertitude entourant le bénéfice comparatif, si l'on considère que l'efficacité du cénobamate est du même ordre que celle du brivaracétam, de l'eslicarbazépine et du pérampnel, le coût total du cénobamate ne devrait pas dépasser celui du brivaracétam, de l'eslicarbazépine ou du pérampnel.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration, renouvellement et prescription		
1. Le remboursement du cénobamate se fonde sur les critères utilisés par chacun des régimes d'assurance médicaments publics pour l'instauration, le renouvellement et la prescription des autres anticonvulsivants de troisième génération actuellement remboursés dans le traitement des crises partielles chez l'adulte atteint d'épilepsie dont les crises ne sont pas maîtrisées de façon satisfaisante par les traitements classiques.	<p>Selon deux essais pivots (études C013 et C017) menés chez des patients dont les crises n'étaient pas maîtrisées malgré l'utilisation d'entre un et trois anticonvulsivants, le cénobamate réduit la fréquence des crises d'épilepsie partielles par rapport au placebo.</p> <p>On ne dispose pas de données probantes comparant directement l'efficacité du cénobamate et celle des autres anticonvulsivants de troisième génération. D'autre part, les résultats des données probantes indirectes sont teintés d'incertitude. Par conséquent, le possible bénéfice du cénobamate par rapport aux autres anticonvulsivants de troisième génération actuellement remboursés dans le traitement des crises partielles chez l'adulte atteint d'épilepsie dont les crises ne sont pas maîtrisées de façon satisfaisante par les traitements classiques est inconnu.</p>	—
Prix		
2. Le cout quotidien du traitement par le cénobamate ne doit pas dépasser celui des autres traitements d'appoint de troisième génération.	<p>Dans la réanalyse de l'ACMTS, le cénobamate était moins coûteux et plus efficace que les traitements de comparaison (le brivaracétam, l'eslicarbazépine et le pérampanel). Cependant, tant les économies que les gains d'AVAQ étaient petits par rapport au cout moyen et à la survie ajustée en fonction de la qualité pour tous les traitements. Étant donné le haut degré d'incertitude des données probantes économiques, le prix du cénobamate ne devrait pas dépasser le prix négocié du traitement de comparaison le moins cher.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
3. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption.	<p>Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité

Points de discussion

- De nombreux anticonvulsivants sont approuvés en traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles, y compris quatre autres anticonvulsivants de troisième génération. On ne dispose pas de données probantes directes portant à croire que le cénobamate procure un bénéfice supérieur à celui des autres anticonvulsivants en traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles. Les comparaisons de traitements indirectes (CTI) laissent entendre que les patients qui reçoivent le cénobamate pourraient avoir davantage de chances de présenter une réduction d'au moins 50 % des crises à court terme par rapport à certains des autres traitements d'appoint anticonvulsivants. Plusieurs sources d'hétérogénéité sont soulevées dans les essais inclus dans les CTI, et on ne sait pas avec certitude si les méthodes utilisées pour tenir compte des biais potentiels sont adéquates.
- Les patients présentant des crises d'épilepsie partielles réfractaires soulèvent le besoin de traitements qui éliminent les crises et ne présentent que peu ou pas du tout d'effets indésirables. Même si les études décrivent la proportion de patients ayant présenté une réduction de 100 % de la fréquence des crises par rapport au départ, le possible bénéfice du cénobamate quant à l'élimination des crises est inconnu, principalement parce que les analyses des patients ayant répondu au traitement ne faisaient pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et qu'elles ont été menées à postériori dans l'étude C013. De plus, l'effet du cénobamate sur la QVLS est inconnu, puisqu'il n'a été décrit que pour 116 des 437 patients de l'étude C017 et qu'aucune analyse statistique entre les groupes n'a été effectuée.
- Le CCEM se penche sur le commentaire du clinicien expert, qui estime que le seuil de réduction de 50 % de la fréquence des crises partielles ne correspond pas à la pratique clinique, puisque l'objectif du traitement est d'éliminer toutes les crises comportant un aspect moteur, entraînant une perte de conscience ou présentant des éléments jugés invalidants.
- L'innocuité et l'efficacité à long terme sont incertaines puisque les essais pivots n'ont duré qu'entre 12 et 18 semaines. Les données d'innocuité à long terme issues des études de prolongation en mode ouvert et d'une étude d'innocuité prospective en mode ouvert n'ont pas soulevé d'autres problèmes d'innocuité. Cependant, la courte durée des essais dans le contexte d'un traitement qui devrait être administré à vie entraîne des incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité cliniques à long terme du cénobamate.
- Les données probantes portant sur la combinaison du cénobamate avec d'autres anticonvulsivants de troisième génération sont limitées. Dans les essais pivots, environ 20 % des patients ont reçu le lacosamide en concomitance, mais on n'a aucune trace d'une utilisation en concomitance avec le brivaracétam, l'eslicarbazépine et le pérampnel.
- L'estimation du rapport cout/efficacité différentiel dépend fortement des hypothèses sur la fréquence initiale des crises. Les commentaires des cliniciens experts portent à croire que l'estimation de la fréquence du scénario de référence est plus élevée que ce à quoi on pourrait s'attendre. Lors de l'utilisation d'une valeur plus faible dans l'analyse de scénario, les économies et le gain d'AVAQ ont diminué, ce qui porte à croire que le véritable rapport cout/efficacité différentiel est incertain et qu'il pourrait falloir une réduction de prix supplémentaire pour que le médicament soit rentable.



Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 28 juin 2023

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.