



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cannabidiol (Epidiolex)

Indication : Dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez le patient âgé de deux ans ou plus.

Promoteur : Jazz Pharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Epidiolex?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Epidiolex dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) chez le patient âgé de deux ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Epidiolex ne doit être remboursé que chez les patients âgés de deux ans et plus qui ont reçu un diagnostic clinique de crises épileptiques associées au SLG, qui ont au moins deux crises atoniques par semaine pendant un cycle de 28 jours et dont les crises ne sont pas bien maîtrisées par au moins deux autres anticonvulsivants.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Epidiolex ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un médecin possédant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge du SLG, si son coût est réduit.

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

- Les données probantes issues de deux essais cliniques montrent que le traitement par Epidiolex, en appoint à un traitement de fond par des anticonvulsivants, entraîne une diminution de la fréquence des crises atoniques sur une période de traitement de 14 semaines et une augmentation de la proportion de patients qui obtiennent une maîtrise des crises épileptiques.
- Bien qu'Epidiolex n'ait pas d'effet sur l'état sous-jacent du SLG, les données probantes montrent que comme traitement d'appoint, il peut combler le besoin d'un nouveau médicament qui maîtrise les crises épileptiques et réduit le fardeau de ces crises chez les patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Epidiolex ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Epidiolex devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 29 429 895 \$ sur les trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le syndrome de Lennox-Gastaut?

Le SLG est une forme rare et grave d'épilepsie qui apparaît au cours de l'enfance. Il cause plusieurs types de crises épileptiques que les médicaments ne parviennent pas à maîtriser complètement et qui sont associées à des blessures pouvant mettre en danger la vie et à des déficiences cognitives et comportementales. On estime la prévalence au Canada du SLG à 12 cas par 100 000 personnes.

Besoins non comblés en contexte de syndrome de Lennox-Gastaut

Il existe un besoin de nouveaux traitements qui permettraient d'obtenir et de préserver la maîtrise des crises épileptiques, amélioreraient la qualité de vie et s'accompagneraient d'un nombre réduit d'effets secondaires.

Combien coûte le syndrome de Lennox-Gastaut?

On s'attend à ce que le traitement par Epidiolex coûte annuellement environ 5 200 \$ à 83 193 \$ par patient, en fonction du poids corporel et de la posologie.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du cannabidiol dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) chez le patient âgé de deux ans ou plus, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Les données probantes issues de deux essais cliniques randomisés de phase III menés contre placebo (essai CARE 3 [N = 225] et essai CARE 4 [N = 171]) montrent que le traitement par le cannabidiol (aux doses de 10 mg/kg/jour et de 20 mg/kg/jour), en appoint à un traitement de fond par au moins un anticonvulsivant (médiane = 3), procurerait un bénéfice clinique ajouté chez les patients âgés de 2 ans à 55 ans atteints du SLG. Dans l'essai CARE 3, la variation médiane en pourcentage exprime une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises atoniques après 14 semaines de traitement par le cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour (différence médiane de -21,6 %; intervalle de confiance [CI] à 95 % de -34,8 à -6,7; P = 0,004 7) et à la dose de 10 mg/kg/jour (différence médiane de -19,2 %; IC à 95 % de -31,2 à -7,7; P = 0,001 6) par rapport au placebo. Dans l'essai CARE 4, la variation médiane en pourcentage exprime une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises atoniques après 14 semaines de traitement par le cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour (différence médiane de -17,2 %; IC à 95 % de -30,3 à -4,1; P = 0,013 5) par rapport au placebo. En outre, les résultats des essais CARE 3 et CARE 4 montrent que comparativement au placebo, le cannabidiol utilisé en appoint (aux doses de 10 mg/kg/jour et de 20 mg/kg/jour) serait associé à une proportion plus élevée de patients qui obtiennent une diminution d'au moins 50 % du nombre de crises atoniques par rapport au début de l'essai.

Les patients soulèvent le besoin de traitements modificateurs de la maladie qui maîtrisent les crises épileptiques avec une efficacité soutenue, présentent peu d'effets indésirables et améliorent la qualité de vie. Bien que les données probantes soient insuffisantes pour évaluer les effets du cannabidiol sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et le nombre de jours sans crises atoniques, le CCEM conclut que le cannabidiol comble certains besoins en réduisant la fréquence des crises épileptiques et le fardeau qui y est associé chez les patients atteints du SLG et les personnes aidantes.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le cannabidiol et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du cannabidiol combiné au traitement usuel est de 186 373 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement usuel seul. À cette valeur de RCED, le cannabidiol combiné au traitement usuel n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagné dans le traitement du SLG chez le patient âgé de deux ans ou plus dont les symptômes ne sont pas bien maîtrisés par le traitement usuel. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le cannabidiol soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le cannabidiol est amorcé chez les patients atteints de crises épileptiques associées au SLG qui répondent aux critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. âge de deux ans ou plus; 1.2. prise actuelle d'au moins un anticonvulsivant à une posologie stable remontant à au moins quatre semaines avant l'amorce du traitement. 	Les données probantes tirées des essais CARE 3 et CARE 4 montrent que le traitement par le cannabidiol entraîne une diminution de la fréquence des crises atoniques exprimée par la variation médiane en pourcentage chez les patients âgés de 2 ans à 55 ans recevant un traitement de fond par au moins un anticonvulsivant. Au début de l'essai, le nombre médian d'anticonvulsivants pris en concomitance est de trois.	—
2. Les patients répondent aux critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. au moins deux crises atoniques par semaine pendant une période de 28 jours précédant l'amorce du traitement par le cannabidiol; 2.2. échec thérapeutique à au moins deux anticonvulsivants. 	Les essais CARE 3 et CARE 4 comprennent des patients qui connaissent au moins deux crises atoniques par semaine pendant la période de 28 jours précédant le début de l'essai. Les patients des essais CARE 3 et CARE 4 doivent avoir présenté un échec thérapeutique démontré à plus d'un anticonvulsivant. L'ACMTS n'a pas examiné de données probantes étayant l'innocuité ou les bénéfices potentiels du traitement par le cannabidiol chez les patients ne répondant pas aux critères de cette condition.	Le groupe de travail de la commission de l'ILAE sur les stratégies thérapeutiques propose que l'épilepsie réfractaire aux médicaments soit définie comme étant « l'échec d'un essai adéquat de deux schémas d'anticonvulsivants choisis et utilisés de façon appropriée et tolérés (en monothérapie ou en combinaison) visant à obtenir une absence soutenue de crises épileptiques ^a ».
Renouveau		
3. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique.	Les cliniciens experts indiquent que dans la pratique clinique, les patients présentant des crises épileptiques associées au SLG seraient évalués idéalement tous les trois à six mois pour surveiller la réponse au traitement et effectuer des ajustements de médicaments. Ainsi, il est approprié d'exiger une évaluation de la réponse au traitement au moins tous les six mois.	—
Arrêt du traitement		
4. Le traitement par le cannabidiol cesse en l'absence d'un effet bénéfique ou en cas d'effets toxiques graves ou d'intolérance.	Cette condition reflète les motifs d'abandon du traitement utilisés dans les essais CARE 3 et CARE 4, appuyés par les commentaires des cliniciens experts. L'ACMTS n'a pas examiné de données probantes étayant l'innocuité ou les bénéfices potentiels de la poursuite du traitement par le cannabidiol chez les patients répondant à ce critère.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
5. Le cannabidiol est prescrit par un médecin ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge du SLG.	Il est important qu'un diagnostic juste soit posé et que les crises épileptiques associées au SLG soient prises en charge de façon adéquate, de sorte que le cannabidiol soit prescrit aux patients chez qui il est approprié et que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
6. Le cannabidiol n'est pas remboursé chez les patients consommant des produits du cannabis ou d'autres médicaments à base de cannabinoïdes.	L'utilisation de cannabis récréatif ou médicinal ou de médicaments à base de cannabinoïdes de synthèse n'est pas permise pendant les essais CARE 3 et CARE 4 ni dans les trois mois précédents. L'ACMTS n'a pas examiné de données probantes étayant l'innocuité ou les bénéfices potentiels du traitement par le cannabidiol chez les patients décrits.	—
Prix		
7. Le prix est réduit.	Le RCED du cannabidiol combiné au traitement usuel est de 186 373 \$ comparativement au traitement usuel seul. Une réduction de prix de 71 % serait nécessaire pour que le RCED du cannabidiol en appoint passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement usuel seul.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ILAE = International League Against Epilepsy; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SLG = syndrome de Lennox-Gastaut

*Kwan, P., et coll. « Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. » *Epilepsia*, vol. 51, n° 6, 2010, p. 1069 à 1077.

Points de discussion

- Le CCEM délibère sur les données probantes issues de deux essais cliniques randomisés de phase III menés contre placebo (essais CARE 3 et CARE 4) qui évaluent l'efficacité du cannabidiol chez des patients âgés de 2 ans à 55 ans ayant reçu un diagnostic clinique de SLG. Dans les deux essais, le traitement d'appoint par le cannabidiol est associé à une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises atoniques (critère d'évaluation principal) sur une période de traitement de 14 semaines (2 semaines d'adaptation posologique et 12 semaines d'entretien) par rapport au placebo. La différence estimée de la variation médiane en pourcentage par rapport au début de l'essai entre le groupe du cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour et celui du placebo est de -21,6 % (IC à 95 % de -34,8 à -6,7; P = 0,004 7) pour l'essai CARE 3 et de -17,2 % (IC à 95 % de -30,3 à -4,1; P = 0,013 5) pour l'essai CARE 4. La différence estimée de la variation médiane en pourcentage par rapport au début de l'essai entre le groupe du cannabidiol à la dose de 10 mg/kg/jour et celui du placebo est de -19,2 % (IC à 95 % de -31,2 à -7,7; P = 0,001 6). Bien que le traitement par

le cannabidiol entraîne une diminution statistiquement significative de la fréquence des crises atoniques (critère d'évaluation principal) exprimée en variation médiane en pourcentage par rapport au début de l'essai, on ne relève aucune différence minimale importante (DMI) établie de façon empirique permettant de tirer une conclusion sur l'importance clinique de la différence observée concernant le critère d'évaluation principal.

- Dans les essais CARE 3 et CARE 4, on considère que les patients obtenant une diminution d'au moins 50 % par rapport au début de l'essai de la fréquence des crises atoniques par période de 28 jours (principal critère d'évaluation secondaire) répondent au traitement. La différence estimée entre le groupe du cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour et celui du placebo est de 25,0 % (IC à 95 % de 11,5 % à 38,5 %) pour l'essai CARE 3 et de 20,7 % (IC à 95 % de 6,8 % à 34,5 %) pour l'essai CARE 4. La différence estimée entre le groupe du cannabidiol à la dose de 10 mg/kg/jour et celui du placebo est de 21,1 % (IC à 95 % de 7,6 % à 34,5 %). Les cliniciens experts considèrent comme étant d'importance clinique une différence entre les groupes de 20 % à 30 % pour ce qui est de la proportion de patients montrant une diminution d'au moins 50 % du nombre de crises atoniques par rapport au début de l'essai. L'évaluation des données probantes par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) montre avec un degré de certitude modéré que comparativement au placebo, le traitement par le cannabidiol (aux doses de 10 mg/kg/jour et de 20 mg/kg/jour) entraîne une proportion plus élevée de patients qui obtiennent une diminution d'au moins 50 % du nombre de crises atoniques (principal critère d'évaluation secondaire) pendant la période de traitement.
- Les essais CARE 3 et CARE 4 recrutent des patients ayant connu au moins deux crises atoniques par semaine au cours des 28 jours précédant l'admission à l'essai (un total d'au moins huit crises atoniques par période de 28 jours). Les patients recrutés dans les essais pivots connaissent au moins 10 crises atoniques par période de 28 jours, le nombre médian variant dans les groupes à l'étude de 71,4 crises (étendue de 10,3 à 855,9) pour le groupe du cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour de l'essai CARE 4 à 86,9 crises (étendue de 14,0 à 7 494) pour celui du placebo de l'essai CARE 3. Le CCEM conclut que le bénéfice du traitement par le cannabidiol chez les patients connaissant moins de huit crises épileptiques associées au SLG par période de 28 jours demeure inconnu.
- Le CCEM se penche sur les incertitudes relatives à d'autres critères d'évaluation jugés importants par les patients et les cliniciens experts, dont le nombre de jours sans crises épileptiques et la QVLS. Selon les cliniciens experts, les crises convulsives non motrices peuvent être difficiles à détecter; par conséquent, la fréquence des crises convulsives motrices (c'est-à-dire, crises atoniques) est plus objective pour évaluer les effets des anticonvulsivants. Dans les essais CARE 3 et CARE 4, le nombre moyen de jours sans crises atoniques varie de 2,7 à 4,6, à l'avantage du cannabidiol par rapport au placebo. Toutefois, ce paramètre est évalué en tant que critère d'évaluation exploratoire et ne fait pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique pour contrôler les erreurs de type I. Par ailleurs, la signification clinique de l'effet thérapeutique sur le nombre de jours sans crises atoniques serait incertaine en raison de l'absence de DMI. La QVLS est un autre paramètre jugé important

tant par les patients que par les cliniciens experts. L'effet thérapeutique du cannabidiol sur la QVLS est très incertain en raison du risque de biais d'attrition, attribuable au faible taux de réponse aux questionnaires et aux données manquantes concernant ce critère d'évaluation chez plus de la moitié des patients répartis aléatoirement dans les essais CARE 3 et CARE 4.

- Les patients soulèvent le besoin de traitements modificateurs de la maladie qui maîtrisent les crises épileptiques avec une efficacité soutenue, présentent peu d'effets indésirables et améliorent la qualité de vie. Le cannabidiol ne comble pas les besoins en matière de correction de l'affection sous-jacente, de disparition des crises épileptiques ou d'amélioration de la QVLS, mais il peut combler le besoin d'un nouveau médicament qui maîtrise les crises épileptiques et réduit le fardeau de ces crises chez les patients atteints de cette maladie rare et potentiellement mortelle et les personnes aidantes.
- Le CCEM discute de la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement pour le cannabidiol, en tenant compte des questions soulevées par les régimes d'assurance médicaments. Il peut y avoir des obstacles à l'administration du cannabidiol en raison des démarches administratives potentiellement difficiles liées à l'autorisation du cannabis thérapeutique, des options limitées de distribution et de la possibilité de gaspillage de médicament. L'accès limité à un neurologue dans certaines régions géographiques peut entraîner des inégalités à l'égard des patients qui y vivent. Le CCEM partage l'avis des cliniciens experts selon lequel il serait possible d'améliorer l'accès en offrant des consultations et des suivis virtuels auprès de neurologues qualifiés.
- Le CCEM discute de l'incertitude de l'analyse économique, particulièrement du fait qu'en l'absence de données comparatives portant sur une période de plus de 14 semaines, le gain d'AVAQ procuré par le cannabidiol combiné au traitement usuel prévu dans la réanalyse de l'ACMTS pourrait toujours surestimer les bénéfices par rapport au traitement usuel seul, et une réduction supplémentaire du prix pourrait donc être nécessaire.

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, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 28 février 2024

Absences : Un membre est absent.

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, par là, 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 un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMCTS – 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'ACMCTS 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'ACMCTS.

L'ACMCTS 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'ACMCTS 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'ACMCTS 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. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMCTS 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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMCTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMCTS 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'ACMCTS.

L'ACMCTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMCTS) 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'ACMCTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.