



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cannabidiol (Epidiolex)

Indication : En appoint dans le traitement des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet 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 Dravet chez les patients de deux ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Epidiolex ne doit être remboursé que chez les patients souffrant de crises épileptiques associées au syndrome de Dravet qui connaissent au moins quatre crises convulsives par période 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 des neurologues ou des neuropédiatres ayant l'expérience du traitement du syndrome de Dravet. De plus, la personne ne doit pas recevoir d'autres médicaments à base de cannabinoïdes, et le coût d'Epidiolex doit être réduit. Enfin, le traitement doit cesser en l'absence d'effets cliniques bénéfiques après un maximum de six mois, ou en cas d'effets secondaires graves ou d'intolérance au traitement.

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

- Les données probantes issues de deux essais cliniques montrent que chez les patients âgés de 2 ans à 18 ans atteints du syndrome de Dravet, le traitement par Epidiolex, en appoint à un traitement de fond par au moins un anticonvulsivant, entraîne une diminution d'importance clinique de la fréquence des crises convulsives et du nombre total de crises épileptiques, une augmentation de la proportion de patients obtenant une maîtrise des crises épileptiques et une augmentation du nombre de jours sans crises.
- Bien qu'Epidiolex n'ait pas d'effet sur l'état sous-jacent du syndrome de Dravet, 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 et les personnes aidantes.
- 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.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Epidiolex devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 5,5 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le syndrome de Dravet?

Le syndrome de Dravet est une forme grave d'épilepsie qui apparaît au cours de la petite enfance. Les patients atteints connaissent des crises épileptiques fréquentes, prolongées et difficiles à traiter (résistantes au traitement). Le syndrome de Dravet peut également causer des retards de développement, des troubles de la parole, des problèmes de coordination (ataxie), une diminution du tonus musculaire (hypotonie), des troubles du sommeil et d'autres problèmes de santé. Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence estimée au Canada en 2023 varie d'un cas sur 20 000 personnes à un cas sur 40 000 personnes, et le taux de mortalité estimé est de 15,84 décès pour 1 000 personnes-années.

Besoins non comblés en contexte de syndrome de Dravet

Les patients atteints du syndrome de Dravet ont besoin de nouveaux traitements qui améliorent la maîtrise des crises épileptiques et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), augmentent le nombre de jours sans crises, diminuent le recours aux médicaments de secours ou le nombre de consultations dans un établissement de santé et réduisent le fardeau des crises épileptiques sans affecter l'humeur, la cognition ou le comportement.

Combien coûte Epidiolex?

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

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du cannabidiol dans le traitement d'appoint des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet chez les patients âgés de deux ans et plus, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

Deux essais cliniques randomisés de phase III menés à double insu contre placebo (CARE1B, N = 120 et CARE2, N = 199) montrent que le traitement par le cannabidiol, en appoint à un traitement de fond par au moins un anticonvulsivant (médiane = 3), procure un bénéfice clinique ajouté chez les patients âgés de 2 ans à 18 ans qui connaissent des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet. Ces essais montrent que, comparativement au placebo, le traitement par le cannabidiol pendant une période de 14 semaines est associé à une diminution d'importance clinique de la fréquence des crises épileptiques totales (convulsives et non convulsives), à une augmentation de la proportion de patients obtenant une maîtrise des crises épileptiques (définie comme étant une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises épileptiques par rapport au début de l'essai) et à une augmentation du nombre de jours sans crises. Dans l'essai CARE1B, les patients du groupe recevant 20 mg/kg/jour de cannabidiol obtiennent une réduction en pourcentage de la fréquence des crises convulsives par rapport au début de l'essai plus grande que celle observée dans le groupe recevant le placebo (-38,9 % contre -13,3 %). La différence médiane estimée entre les groupes de traitement est de -22,8 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] de -41,1 à -5,4; P = 0,012 3). L'essai CARE2 montre des résultats similaires, la réduction de la fréquence des crises convulsives par rapport au début de l'essai étant de -41,2 % pour le groupe recevant 10 mg/kg/jour de cannabidiol et de -47,0 % pour celui recevant 20 mg/kg/jour de cannabidiol, comparativement à -24,5 % pour le groupe du placebo. La différence médiane estimée par rapport au placebo est de -15,7 % (IC à 95 % de -31,3 à 3,7; P = 0,105) pour le cannabidiol à la dose de 10 mg/kg/jour et de -19,9 % (IC à 95 % de -33,9 à 5,3; P = 0,008) pour le cannabidiol à la dose de 20 mg/kg/jour. Dans l'essai CARE1B, la proportion de patients ayant obtenu une diminution de plus de 50 % de la fréquence des crises épileptiques est numériquement plus élevée dans le groupe traité par 20 mg/kg/jour de cannabidiol que dans celui du placebo après 14 semaines de traitement (42,6 % contre 27,1 %; P = 0,078). Dans l'essai CARE2, la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises épileptiques est plus élevée dans les groupes du cannabidiol à la dose de 10 mg/kg/jour (43,9 % contre 26,2 %; P = 0,033) et de 20 mg/kg/jour (49,3 % contre 26,2 %; P = 0,007) que dans celui du placebo. Dans les deux essais, on constate une augmentation du nombre de jours sans crises convulsives et de l'ampleur de la réduction en pourcentage de la fréquence des crises épileptiques totales à l'avantage du cannabidiol par rapport au placebo.

Les patients soulèvent un besoin à combler en matière de traitements qui améliorent la maîtrise des crises épileptiques et la QVLS, augmentent le nombre de jours sans crises épileptiques, diminuent le nombre de consultations dans des établissements de santé et le recours aux médicaments de secours et réduisent le fardeau des crises épileptiques sans affecter l'humeur, la cognition ou le comportement. Bien que les

données probantes soient insuffisantes pour évaluer les effets du cannabidiol sur la QVLS, le CCEM conclut que celles dont on dispose permettent de montrer que le cannabidiol, utilisé comme traitement d'appoint, comble certains besoins soulevés par les patients, comme une meilleure maîtrise des crises épileptiques et la présence de jours sans crises.

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 128 062 \$ 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 syndrome de Dravet 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 n'est remboursé que chez les patients connaissant des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet qui répondent aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> 1.1. âge de deux ans ou plus et au moins quatre crises convulsives par mois; 1.2. crises épileptiques mal maîtrisées malgré la prise d'au moins deux anticonvulsivants au moment de l'amorce du traitement. 	Les données probantes issues des essais pivots CARE1B et CARE2 montrent que le traitement par le cannabidiol procure un bénéfice quant à la maîtrise des crises épileptiques chez les patients atteints du syndrome de Dravet qui répondent à ces critères.	—
Renouveau		
2. 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 qu'idéalement, les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet seraient évalués aussi souvent que tous les trois mois pour surveiller le traitement et effectuer des ajustements de médicaments, bien que la plupart de ces patients soient évalués tous les six mois.	Selon l'un des cliniciens experts, il est difficile d'établir un seuil précis permettant de définir l'échec au traitement et qui s'appliquerait à tous les patients.
Cessation		
3. Le traitement par le cannabidiol cesse en l'absence d'un effet clinique bénéfique après un traitement initial d'une durée maximale de 6 mois ou en cas d'effets toxiques graves ou d'intolérance au traitement.	Cette condition repose sur l'information provenant des essais pivots et est appuyée par les commentaires des cliniciens experts.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. En contexte de syndrome de Dravet, le cannabidiol est prescrit par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de ce syndrome.	Cette condition vise à garantir que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié et suivi de façon sécuritaire.	—
5. Le cannabidiol n'est pas remboursé s'il est administré en combinaison avec du cannabis ou d'autres médicaments à base de cannabinoïdes.	Les essais pivots CARE1B et CARE2 excluent les patients qui prennent d'autres produits à base de cannabidiol. L'examen n'a pas permis d'évaluer de données probantes étayant l'innocuité ou les bénéfices potentiels de la préparation de cannabidiol à l'examen chez les patients prenant d'autres produits à base de cannabidiol.	—
Prix		
6. Une baisse de prix.	Le RCED du cannabidiol combiné au traitement usuel est de 128 062 \$ comparativement au traitement usuel seul. Une réduction de prix de 44 % serait nécessaire pour que le cannabidiol en traitement d'appoint atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement usuel seul.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- Une évaluation des données probantes issues des essais pivots CARE1B et CARE2 par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) révèle que le degré de certitude des estimations de l'effet pour les critères d'évaluation relatifs à la maîtrise des crises épileptiques est élevé et modéré. Par conséquent, le CCEM reconnaît que bien que l'on ne relève aucune différence minimale importante établie de façon empirique pour ces critères, l'évaluation laisse entendre que les résultats seraient probablement d'importance clinique pour les patients. Les évaluations par l'approche GRADE révèlent également un degré de certitude faible des données probantes relatives à d'autres critères d'évaluation pertinents soulevés par les patients (comme la QVLS et les troubles du sommeil) en raison de l'imprécision des estimations de l'effet. Par conséquent, le Comité ne peut tirer aucune conclusion sur le bénéfice clinique du cannabidiol dans l'amélioration de ces critères d'évaluation chez les patients atteints du syndrome de Dravet.
- Il est difficile de déterminer un comparateur adéquat, car les patients atteints du syndrome de Dravet sont hétérogènes sur le plan clinique. En effet, le traitement, qui comprend diverses combinaisons de plusieurs médicaments, est déterminé en fonction de réponse du patient. Par ailleurs, on ne relève aucune comparaison directe entre des interventions contre le syndrome de Dravet.

- Les essais CARE définissent l'effet bénéfique sur le plan clinique comme étant une diminution d'au moins 50 % du nombre de crises épileptiques par mois par rapport au début de l'essai, et le CCEM prend acte du commentaire des cliniciens experts selon lequel dans la pratique clinique, on applique souvent la même mesure du bénéfice clinique pour évaluer l'efficacité des anticonvulsivants. Toutefois, après avoir examiné les différences parmi les patients et les caractéristiques uniques du syndrome de Dravet (maladie rare présentant un taux de mortalité élevé, des crises épileptiques résistantes aux traitements et une diminution de la fréquence des crises à mesure que le patient vieillit), le Comité décide que l'utilisation d'un seul seuil pour déterminer le bénéfice clinique ou l'échec au traitement ne conviendrait pas à tous les patients. Par conséquent, le CCEM conclut qu'il devrait revenir au clinicien traitant de déterminer au cas par cas le bénéfice clinique du cannabidiol ou l'échec au traitement par ce médicament chez les patients atteints du syndrome de Dravet.
- 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 n'a pas d'effet sur l'état sous-jacent du syndrome de Dravet, 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 et les personnes aidantes.
- 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, et étant donné l'incertitude à savoir si les données probantes cliniques issues des essais CARE peuvent être généralisées aux adultes, 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 il se peut qu'une réduction supplémentaire du prix soit 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, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Alicia McCallum.

Date de la réunion : Le 29 février 2024

Absences : Aucune.

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'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. 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'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 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'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.