



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RUFINAMIDE

(Banzel – Eisai Limitée)

Indication : syndrome de Lennox-Gastaut ; traitement d'appoint des convulsions

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le rufinamide pour le traitement d'appoint des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut pour les patients qui répondent aux critères suivants :

- patients traités par un médecin qui a l'expérience du traitement des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut et
- patients qui reçoivent au moins deux antiépileptiques et
- patients chez qui les antiépileptiques moins coûteux sont inefficaces ou ne conviennent pas.

Motifs de la recommandation

1. Au cours d'un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu mené auprès de patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut recevant un traitement concomitant par des antiépileptiques, le rufinamide a produit une réduction statistiquement significative de la fréquence et de la gravité des crises par rapport au placebo.
2. Le coût quotidien du rufinamide (de 1,58 \$ à 25,04 \$ pour 200 mg à 3 200 mg) est considérablement plus élevé que celui des autres antiépileptiques utilisés contre cette maladie, par exemple la lamotrigine.

Contexte

L'indication du rufinamide approuvée par Santé Canada est le traitement d'appoint des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les enfants de quatre ans et plus et les adultes. Le mécanisme précis de l'effet antiépileptique du rufinamide est inconnu. Le rufinamide est présenté en comprimés à 100 mg, 200 mg et 400 mg à prendre par voie orale.

Le traitement par le rufinamide doit être amorcé à la dose de 200 mg par jour chez les patients de moins de 30 kg et de 400 mg par jour chez les patients de 30 kg et plus. La dose doit par la suite être augmentée de 5 mg/kg par jour toutes les deux semaines en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité. Le médecin doit cesser d'augmenter la dose une fois la maîtrise des crises obtenue, selon son jugement clinique. La dose quotidienne maximale est de 1 300 mg par jour chez les patients de moins de 30 kg et de 3 200 mg par jour chez les patients de 30 kg et plus.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des constatations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur le rufinamide, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Essais cliniques

Un ECR à double insu répondait aux critères d'inclusion de l'examen méthodique. L'étude 022 (N = 139) a comparé le rufinamide à un placebo chez des enfants et des adultes recevant un traitement concomitant par un à trois antiépileptiques et dont les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut n'étaient pas maîtrisées. L'essai comportait une phase initiale préalable à la randomisation (quatre semaines), une phase de réglage de la posologie à double insu (une à deux semaines), une phase de traitement d'entretien à double insu (dix semaines) et une phase de prolongation ouverte (de jusqu'à 36 mois). La dose initiale de 10 mg/kg par jour était par la suite augmentée pendant une période de 14 jours jusqu'à la dose cible de 45 mg/kg par jour. Les patients devaient continuer de prendre les mêmes antiépileptiques concomitants aux mêmes doses pendant toute la phase à double insu (soit 12 semaines). La proportion totale des retraits a été supérieure dans le groupe traité par le rufinamide que dans le groupe placebo (14,7 % par rapport à 7,8 %). Aucune étude n'a à ce jour été menée pour comparer directement le rufinamide à d'autres antiépileptiques actifs pour le traitement des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : changement de la fréquence totale des crises et de la fréquence des crises toniques-atoniques (chutes brusques par déroboement des jambes), gravité des crises, proportion de patients répondeurs, retrait en raison des effets indésirables et effets indésirables.

L'étude 022 comportait trois principaux critères d'évaluation de l'efficacité : 1) pourcentage de changement par rapport au départ de la fréquence totale des crises par période de 28 jours; 2) pourcentage de changement par rapport au départ de la fréquence des crises toniques-atoniques par période de 28 jours; et 3) score de gravité des crises selon l'évaluation globale de l'état du patient. Les patients répondeurs étaient ceux chez qui il y avait une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises par période de 28 jours. Les observations des patients donnent à penser que la réduction de la fréquence et de la gravité des crises peut avoir un impact profond sur la qualité de vie des patients et des fournisseurs de soins. Toutefois, l'étude 022 n'a pas évalué le changement de la qualité de vie au moyen d'une échelle validée.

Résultats

Efficacité potentielle

- Le changement médian par rapport au départ de la fréquence totale des crises par période de 28 jours a été plus marqué, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le rufinamide (-32,7 %) que chez les patients du groupe placebo (-11,7 %). La réduction de la fréquence totale des crises a été significativement plus grande dans le groupe traité par le rufinamide que dans le groupe placebo, indépendamment du nombre ou du type d'antiépileptiques que les patients prenaient au départ.

- Le changement médian par rapport au départ de la fréquence des crises toniques-atoniques par période de 28 jours a été plus marqué, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le rufinamide (-42,5 %) que chez les patients du groupe placebo (+1,4 %).
- La proportion des patients chez qui il y a eu une amélioration de la cote de gravité des crises a été plus élevée, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le rufinamide (53,4 %) que chez ceux du groupe placebo (30,6 %).
- La proportion des patients chez qui il y a eu une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises toniques-atoniques a été plus élevée, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le rufinamide (42,5 %) que chez ceux du groupe placebo (16,7 %). La proportion des patients chez qui il y a eu une réduction d'au moins 25 % et d'au moins 75 % de la fréquence des crises toniques-atoniques a aussi été plus élevée, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le rufinamide que chez ceux du groupe placebo.
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant aux scores composites de l'évaluation globale entre les patients traités par le rufinamide et ceux du groupe placebo à la fin de la phase de traitement à double insu.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Il y a eu un total de neuf effets indésirables graves chez trois patients (4,1 %) du groupe traité par le rufinamide et deux patients (3,1 %) du groupe placebo ont présenté un effet indésirable grave chacun. Un état de mal épileptique est survenu chez trois des patients traités par le rufinamide et chez aucun des patients du groupe placebo.
- Au moins un effet indésirable, sans égard à la gravité, a été signalé chez 81 % des patients de chacun des groupes traités. L'incidence des troubles du système nerveux et des troubles de la peau et du tissu sous-cutané a été plus élevée chez les patients traités par le rufinamide (39,2 % et 21,6 %, respectivement) que chez ceux du groupe placebo (23,4 % et 4,7 %, respectivement).
- Parmi les patients traités par le rufinamide, 8,1 % se sont retirés de l'essai en raison des effets indésirables, par rapport à 0 % des patients du groupe placebo.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant le rufinamide à la lamotrigine ou au topiramate en association à d'autres médicaments (tels que le valproate, le clonazépam et la carbamazépine) chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut pendant un horizon de trois ans. L'efficacité de chaque traitement après trois mois (soit réduction d'au moins 50 % et d'au moins 75 % de la fréquence des chutes brusques par déroboement des jambes) a été dérivée d'une méta-analyse de comparaisons de traitements mixtes. Après la période initiale de trois mois, on supposait que l'efficacité de chacun des traitements était équivalente et fondée sur la prolongation ouverte sur le rufinamide de l'étude 022. Les coefficients d'utilité pour chacun des états de santé ont été dérivés d'une étude distincte sur le syndrome de Lennox-Gastaut, qui donnait des utilités dérivées de l'arbitrage temporel et de l'échelle européenne des cinq dimensions de la qualité de vie (EQ-5D). Selon le fabricant, le rufinamide est associé à un coût différentiel par année de vie pondérée par la qualité de 55 715 \$ (selon l'échelle EQ-5D) et de 111 991 \$ (selon l'arbitrage temporel) par rapport au topiramate et d'entre 127 084 \$ (selon l'échelle EQ-5D) et 362 127 \$ (selon l'arbitrage temporel) par rapport à la lamotrigine.

Selon le PCEM, la présentation du fabricant comportait un certain nombre de lacunes : les résultats étaient sensibles aux coefficients de pondération de l'utilité utilisés et aucun sous-groupe n'a été analysé (tous les enfants de quatre ans et plus et les adultes), ce qui fait qu'il est difficile de déterminer les sous-groupes dans lesquels le rapport coût-utilité différentiel pourrait être inférieur.

Le coût quotidien du rufinamide (de 1,58 \$ à 25,04 \$ pour 200 mg à 3 200 mg) est supérieur à celui du topiramate (de 0,33 \$ à 1,77 \$ pour 25 mg à 400 mg) et de la lamotrigine (de 0,15 \$ à 1,87 \$ pour 40 mg à 500 mg).

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de quatre groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Les groupes de patients ont insisté sur la difficulté de la maîtrise du syndrome de Lennox-Gastaut; l'ajout d'une option thérapeutique est considéré comme très important pour les patients qui ne répondent pas aux autres médicaments.
- Les groupes de patients ont indiqué que toute réduction de la fréquence et de la gravité des crises peut avoir un impact profond sur la qualité de vie des patients et de leurs fournisseurs de soins tout en leur permettant d'être plus indépendants, en réduisant le nombre de visites au service des urgences et en facilitant leur réussite scolaire ou professionnelle.
- Selon les groupes de patients, le taux de chômage est élevé parmi les patients qui souffrent du syndrome de Lennox-Gastaut et leurs fournisseurs de soins, ce qui limite l'accès aux régimes privés d'assurance médicaments. Par conséquent, ils croient qu'il faut absolument que les régimes publics d'assurance médicaments remboursent les nouveaux antiépileptiques.

Autres sujets de discussion

- Le Comité a reconnu que le syndrome de Lennox-Gastaut est un trouble rare dont la prise en charge par les patients et les fournisseurs de soins peut être difficile.
- Le Comité a fait remarquer que les crises toniques-atoniques (chutes brusques par déroboement des jambes) sont une grande source d'inquiétude, car elles sont très susceptibles d'entraîner des blessures.
- Le Comité a fait remarquer que la structure du rufinamide est différente de celle des autres antiépileptiques sur le marché.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M^{me} Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Réunion du 15 février 2012

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 15 février 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 15 mars 2012

© ACMTS 2012

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.