



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2016

Médicament	pérampanel (Fycompa)
Indication	Comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées primaires chez l'adulte dont l'épilepsie n'est pas suffisamment maîtrisée par le traitement usuel.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg et 12 mg
Date de l'avis de conformité	Décembre 2015
Fabricant(s)	Eisai limitée

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'épilepsie est une affection neurologique chronique qui se manifeste par divers types de crises et de syndromes d'étiologie inconnue pour la plupart. La prévalence de la maladie est estimée à 400 Canadiens sur 100 000, et environ 15 500 cas sont diagnostiqués chaque année au Canada^{1,2}. Les crises épileptiques se rangent dans deux catégories générales : les crises partielles et les crises généralisées³. La crise épileptique généralisée marque une altération fonctionnelle touchant les deux hémisphères cérébraux et elle se caractérise par la perte de connaissance³. La crise tonico-clonique ou grand mal est la forme de crise épileptique la plus grave et elle comporte un risque de blessure pour le patient. Les répercussions de l'épilepsie varient selon la fréquence, la gravité et la durée de ses manifestations. La maladie, dans certains cas, peut avoir des effets dévastateurs sur tous les aspects de la vie.

Premier représentant de cette classe d'antiépileptiques, le pérampanel est, semble-t-il, un antagoniste sélectif non compétitif des récepteurs ionotropiques du glutamate de type AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones postsynaptiques; son mécanisme d'action exact dans le traitement de l'épilepsie est inconnu⁴. La posologie recommandée va de 2 mg à 12 mg par jour par la voie orale, elle varie selon que le patient prend également des antiépileptiques inducteurs d'enzymes.

Santé Canada a autorisé l'usage du pérampanel comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises tonico-cloniques généralisées primaires et des crises partielles chez l'adulte dont l'épilepsie est insuffisamment maîtrisée par le traitement classique. Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) l'a examiné en 2013 dans l'indication de la prise en charge des crises partielles⁴. Il a alors recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés dans cette indication sous réserve des critères cliniques et conditions que voici⁵ :

- Le traitement de l'épilepsie comprend déjà au moins deux antiépileptiques.
- Les antiépileptiques moins coûteux sont inefficaces ou contraindiqués.
- Le patient est sous les soins d'un médecin spécialiste du traitement de l'épilepsie.

Indication à l'étude
En tant que traitement d'appoint dans la prise en charge des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez l'adulte dont l'épilepsie est insuffisamment maîtrisée par le traitement usuel.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
Conformément à l'indication

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du pérampanel à une dose allant de 2 mg à 12 mg comme traitement d'appoint dans la prise en charge des crises tonico-cloniques généralisées primaires (TCGP) chez l'adulte dont l'épilepsie est mal maîtrisée par le traitement classique.

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai clinique randomisé, à double insu et comparatif avec placebo satisfait les critères d'inclusion^{6,7}. L'étude 332 examine l'efficacité et l'innocuité du pérampanel (à une dose allant jusqu'à 8 mg par jour) comme traitement d'appoint, par comparaison avec le placebo, dans la prise en charge de crises TCGP réfractaires chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique (N = 164). Les participants sont traités par des antiépileptiques d'usage autorisé, d'un à trois selon le cas, à une dose stable; ils ont traversé au bas mot trois crises TCGP documentées dans les huit semaines précédant la répartition aléatoire. Leur âge moyen est de 28 ans, 85 % d'entre eux ont 18 ans ou plus, ce sont des femmes dans une proportion de 56 %, et ils sont atteints d'épilepsie depuis 17 ans en moyenne. La variation en pourcentage de la fréquence des crises TCGP en 28 jours (période de traitement comparativement à l'état initial) représente le principal résultat d'intérêt dans l'étude, alors que la proportion de patients dont la fréquence des crises TCGP diminue de ≥ 50 % constitue le principal résultat d'intérêt secondaire. Les principales limites de l'étude 332 sont sa brièveté (17 semaines au total, seulement 13 semaines de traitement d'entretien), la petite taille de l'échantillon, l'absence de comparateur de référence et de données sur les doses de 10 mg et de 12 mg, autorisées au Canada, durant la phase randomisée comparative, et le fait de ne pas tenir compte de la multiplicité des comparaisons statistiques.

Effacité

Dans l'étude 332, le pérampanel se révèle statistiquement meilleur que le placebo dans la réduction en pourcentage des crises TCGP en 28 jours (différence médiane [DM] de $-30,8$ %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-45,5$ % à $-15,2$ %) et de la fréquence de toutes les crises épileptiques (DM de $-23,5$ %; IC à 95 % de $-40,7$ % à $-8,5$ %). Les patients dont la fréquence des crises TCGP diminue d'au moins 50 % sont statistiquement plus nombreux dans le groupe du pérampanel que dans le groupe du placebo (64 % contre 40 %; $P = 0,0019$). Aussi, les participants exempts de crises TCGP sont plus nombreux dans le groupe du pérampanel (31 %) que dans le groupe du placebo (12 %), mais l'étude n'est pas conçue pour analyser sur le plan statistique la différence à cet égard; pour les patients, l'élimination des crises représente l'un des objectifs principaux du traitement.

Comparativement à l'ensemble de la population étudiée, l'effet de réduction de la fréquence des crises épileptiques est du même ordre dans le sous-groupe des adultes (N = 139, soit 85 % de la population), groupe pour qui le pérampanel est d'usage autorisé au Canada. De même, la variation en pourcentage de la fréquence des crises TCGP et le taux de réponse (diminution de 50 %) sont semblables dans le sous-groupe formé selon l'utilisation concomitante d'antiépileptiques (lamotrigine, acide valproïque, lévétiracétam ou topiramate). Il convient toutefois de faire preuve de circonspection dans l'interprétation des analyses de sous-groupes, étant donné qu'elles ont été déterminées ultérieurement et que le sous-groupe des participants utilisant d'autres antiépileptiques en concomitance est peu nombreux (25 à 64 patients).

Bien que le pérampanel amène une diminution de la fréquence des crises TCGP, on n'observe pas de différence quant à la qualité de vie liée à la santé (QVLS) d'après le questionnaire Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31-P) pondéré par le patient. Qui plus est, les cliniciens dans leur impression clinique de changement global détectent peu de différences entre les groupes d'intervention quant à la proportion de patients dont l'état s'améliore, s'aggrave ou demeure inchangé en 12 semaines de traitement. Ces données indiquent que le pérampanel n'agit pas à court terme sur les aspects qui, de l'avis des patients, influent sur la vie au jour le jour. Cependant, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de ces deux évaluations, car ces paramètres sont étudiés à titre exploratoire, [REDACTED]. L'étude ne dit rien du nombre de jours d'absentéisme au travail ou à l'école.

Effets néfastes

La plupart des participants de l'étude 332 font état d'un ou de plusieurs incidents indésirables (83 % du groupe du pérampanel et 72 % du groupe du placebo); les étourdissements (32 % contre 6 %), la fatigue (15 % contre 6 %), la somnolence (11 % contre 4 %) et l'irritabilité (11 % contre 2 %) sont les incidents plus fréquents dans le groupe du pérampanel que dans l'autre. En outre, les patients qui rapportent un gain de poids > 7 % ou qui font preuve d'agressivité ou d'hostilité sont plus nombreux dans le groupe du pérampanel que dans le groupe du placebo (11 % contre 4 % pour le gain de poids) (19 % contre 5 % pour l'agressivité ou l'hostilité).

La fréquence des incidents indésirables graves est du même ordre dans les groupes du pérampanel et du placebo, à savoir 7 % et 9 %. Deux patients du groupe du pérampanel subissent un incident indésirable grave ayant trait à des idées ou à un comportement suicidaires; ce n'est le cas d'aucun patient du groupe du placebo. Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du pérampanel (11 %) que dans le groupe du placebo (6 %); les étourdissements et les vomissements sont les motifs d'abandon les plus fréquents dans le groupe du pérampanel.

Les incidents indésirables dont il est question dans l'étude 332 correspondent à ceux observés dans les essais cliniques examinant le pérampanel dans le traitement des crises épileptiques partielles et dans la phase de prolongation de l'étude 332, ainsi qu'à ceux mentionnés dans l'information transmise au programme de pharmacovigilance de Santé Canada^{4,8-11}. Les essais cliniques portant sur les crises épileptiques partielles donnent à penser qu'il y a un lien entre la dose du pérampanel et les effets, certains incidents indésirables survenant de manière accrue à une dose égale ou supérieure à 8 mg par jour^{4,9}. Ainsi, les incidents indésirables pourraient être plus fréquents dans la pratique clinique que dans l'étude 332 dans l'éventualité où les patients à qui l'on prescrira le médicament à une dose supérieure à 8 mg par jour seront en plus grand nombre.

Place du médicament dans le traitement

Le clinicien expert qui a participé à la revue systématique estime qu'il y a un besoin à combler dans la thérapeutique des crises épileptiques TCGP pour ceux dont la maladie est mal maîtrisée par le traitement usuel. Selon lui, l'épilepsie rebelle ou réfractaire, quoique la définition puisse varier, s'entend de la persistance de crises épileptiques en dépit d'un traitement optimal par des antiépileptiques. Il n'y a pas de lignes directrices uniformes ou normalisées dans le traitement de l'épilepsie, mais un traitement optimal désigne habituellement l'utilisation de la phénytoïne, de la carbamazépine ou de l'acide valproïque, seuls ou combinés, durant plusieurs mois. Environ 20 % à 30 % des personnes épileptiques sont atteintes d'une forme rebelle ou réfractaire¹², et au moins la moitié de ceux-là connaissent des crises TCGP réfractaires. Donc, c'est un bon nombre de personnes atteintes d'épilepsie qui auraient besoin d'un traitement d'appoint pour juguler leurs crises TCGP.

Le pérampanel s'ajoute à une longue liste d'antiépileptiques qui tous peuvent être prescrits au patient subissant des crises TCGP réfractaires, de l'avis du clinicien expert consulté. D'après l'étude 332, l'efficacité du pérampanel en tant qu'antiépileptique d'appoint est la même que celle d'autres nouveaux antiépileptiques. Cependant, il est difficile de tirer une conclusion définitive sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du médicament en l'absence de preuves provenant de comparaisons directes ou indirectes. La fréquence d'administration unquotidienne est un avantage du pérampanel sur les autres antiépileptiques, à l'exception de la phénytoïne. Dans le traitement de l'épilepsie, la non-observance thérapeutique pose un problème de taille, et cette tendance est plus probable avec les médicaments qui

s'administrent à plusieurs reprises dans la journée. Selon toute apparence, le pérampanel agit en inhibant les récepteurs cérébraux du glutamate AMPA. Il est le seul parmi les antiépileptiques à agir selon ce mécanisme, mais l'on ne sait pas si cela représente un avantage dans la pratique. La fréquence des incidents indésirables, en particulier les étourdissements et la somnolence, est plus élevée, semble-t-il, avec le pérampanel qu'avec le placebo. Bien que l'étude 332 ne démontre pas d'influence défavorable sur les aspects de la qualité de vie mesurés, ces incidents indésirables pourraient avoir des répercussions importantes lorsque l'usage du médicament se répandra dans la pratique clinique.

Conclusion

Dans la prise en charge de l'épilepsie généralisée idiopathique réfractaire, le pérampanel en tant que traitement d'appoint s'accompagne d'une réduction à court terme statistiquement significative de la fréquence des crises TCGP et d'un taux de réponse (diminution $\geq 50\%$ des crises TCGP) plus élevé par comparaison avec le placebo. Comme nous ne disposons que d'un seul essai clinique comparatif randomisé et à double insu, l'effet du pérampanel sur la QVLS et d'autres aspects importants aux yeux des patients demeure incertain.

Avec le pérampanel, les étourdissements, l'agressivité ou l'hostilité, la fatigue, la somnolence et le gain de poids sont plus fréquents qu'avec le placebo.

L'incertitude persiste quant aux effets comparatifs du pérampanel en raison de l'absence de comparaisons de traitements directes ou indirectes, et il reste à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme du premier représentant de cette classe de médicaments.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètre d'intérêt	Étude 332	
	Placébo N = 81	Pérampanel N = 81
Proportion de patients sans crises TCGP		
n (%)	10 (12)	25 (31)
DR (IC à 95 %)		19 % (6 % à 31 %)
Fréquence des crises TCGP en 28 jours		
Fréquence médiane initiale (minimale à maximale)	2,5 (1,0 à 11,7)	2,6 (1,4 à 18,5)
Variation médiane en pourcentage (minimale à maximale)	-38,4 % (-100,0 à 1 546,3)	-76,5 % (-100,0 à 184,5)
Différence médiane avec placebo (IC à 95 %) Valeur P		-30,8 % (-45,5 à -15,2), P < 0,0001
Proportion de patients dont les crises TCGP diminuent de ≥ 50 % en 28 jours		
n (%)	32 (40)	52 (64)
DR (IC à 95 %) Valeur P		25 % (10 % à 40 %), P = 0,0019
Abandons de traitement		
n (%)	10 (12)	14 (17)
IIG		
n (%)	7 (9)	6 (7)
ACEI		
n (%)	5 (6)	9 (11)
Effets néfastes notables, n (%)		
Étourdissements	5 (6)	26 (32)
Fatigue	5 (6)	12 (15)
Somnolence	3 (4)	9 (11)
Agressivité ou hostilité	4 (5)	15 (19)
Gain de poids > 7 %	3 (4)	9 (11)

ACEI = abandons de traitement pour cause d'effets indésirables; DR = différence de risque; IC = intervalle de confiance; IIG = incidents indésirables graves; TCGP = tonico-cloniques généralisées primaires.
Source : rapport d'étude clinique⁷