

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 avril 2013

KEPPRA 250 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 34009 356 013 60)

KEPPRA 500 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 34009 356 016 50)

KEPPRA 1000 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 356 022 51)

KEPPRA 100 mg/ml solution buvable

1 flacon de 300 ml + seringue graduée de 10 ml (CIP : 34009 370 238 18)

1 flacon de 150 ml + seringue graduée de 1 ml (CIP : 34009 398 276 50)

1 flacon de 150 ml + seringue graduée de 3 ml (CIP : 34009 398 275 99)

Laboratoire UCB PHARMA SA

DCI	lévétiracétam
Code ATC (2012)	N03AX14 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	KEPPRA est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. KEPPRA est indiqué en association : ▪ dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois* présentant une épilepsie ; ▪ dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ; ▪ dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. * seule la forme solution buvable est adaptée à l'utilisation chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	KEPPRA 250 mg, KEPPRA 500 mg et KEPPRA 1000 mg, comprimés pelliculés : 29/09/2000 KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable : 03/03/2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	N : : Système nerveux N03 : : Antiépileptiques N03A : : Antiépileptiques N03AX : : Autres Antiépileptiques N03AX14 : : Lévétiracetam
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28 août 2008 (JO du 13 octobre 2010) :

KEPPRA 250 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 34009 356 013 60)

KEPPRA 500 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 34009 356 016 50)

KEPPRA 1000 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 356 022 51)

KEPPRA 100 mg/ml solution buvable

1 flacon de 300 ml + seringue graduée de 10 ml (CIP : 34009 370 238 18)

Renouvellement conjoint des spécialités suivantes :

KEPPRA 100 mg/ml solution buvable

1 flacon de 150 ml + seringue graduée de 1 ml (CIP : 34009 398 276 50)

1 flacon de 150 ml + seringue graduée de 3 ml (CIP : 34009 398 275 99)

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« KEPPRA est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

KEPPRA est indiqué en association

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ;

- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée.

4.1.2 En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie

Une méta-analyse a été publiée en 2011¹ visant à comparer les nouveaux antiépileptiques en traitement adjuvant² chez des patients présentant une épilepsie partielle en échec d'une monothérapie. Au total, 70 études comparant un nouvel antiépileptique en traitement adjuvant versus placebo ou versus un autre antiépileptique ont été sélectionnées dans l'analyse.

Le pourcentage de répondeurs (fréquence des crises diminuée d'au moins 50 %) a été supérieur pour tous les antiépileptiques en comparaison au placebo (59 études ; n = 12 218 ; OR : 3,00 [IC 95 % 2,63 à 3,41]).

D'après les comparaisons indirectes ajustées, le topiramate a été plus efficace que les autres antiépileptiques (OR : 1,52 [IC 95% 1,06 à 2,20]) sur le pourcentage de répondeurs. A l'inverse, la gabapentine (OR : 0,67 [IC 95% 0,46 à 0,97]) et le lacosamide (OR : 0,67 [IC 95% 0,48 à 0,92]) ont été les antiépileptiques les moins efficaces comparativement aux autres antiépileptiques. Lévétiracétam ne s'est pas différencié des autres antiépileptiques sur le pourcentage de répondeurs (OR : 1,31 [IC 95% 0,52 à 1,87]).

Les auteurs concluent que les différences d'efficacité observées dans la méta-analyse sont trop faibles pour conclure à la supériorité d'un antiépileptique par rapport aux autres en traitement adjuvant chez des patients présentant une épilepsie partielle en échec de la monothérapie.

Cinq autres publications ont été identifiées dans la littérature :

- Deux publications^{3,4} sur les résultats de l'étude d'extension N01148 précédemment présentée dans l'avis de transparence du 16/06/2010⁵.

¹ Costa J, Fareleira F, Ascençao R, Borges M, Sampaio C, Vaz(Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011. 52 (7): 1280-1291.

² La méta-analyse a considéré les 10 nouveaux antiépileptiques pouvant être utilisés en traitement adjuvant de l'épilepsie partielle : oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, gabapentine, pregabalin, lévétiracétam, tiagabine, zonisamide, eslicarbazépine, lacosamide

³ Piña-Garza J E et al. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to <4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clinical Therapeutics* 2010. 32 (11): 1935-1950.

⁴ Schiemann-Delgado J et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *Journal of Child Neurology* 2012. 27 (1): 80-89.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 juin 2010 - KEPPRA

- Une étude observationnelle sur l'efficacité et la tolérance à 1 an d'un traitement adjuvant par lévétiracétam chez 491 patients âgés de 65 ans ou plus présentant une épilepsie partielle en échec à au moins un traitement en monothérapie⁶.
- Une étude ayant évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant par lévétiracétam chez 33 enfants de 4 à 15 ans atteints d'épilepsie en échec d'au moins deux traitements en monothérapie⁷.
- Une analyse rétrospective sur l'efficacité du traitement par lévétiracétam chez des enfants de moins de deux ans⁸.

4.1.3 En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée.

4.1.4 En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique

Deux publications^{9,10} sur les résultats de la phase d'extension de l'étude N166, étude randomisée versus placebo qui avait évalué l'efficacité et la tolérance du lévétiracétam en traitement adjuvant chez des patients âgés de 4 à 65 ans présentant des crises généralisées tonico-cloniques non contrôlées. L'étude N166 a été précédemment présentée dans l'avis de transparence du 28/07/2007¹¹.

⁶ Werhahn K J, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure* 2011. 20: 305-311.

⁷ Callenbach P M.C et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. *Eur J Pediatr Neurol*. 2008. 12: 321-327.

⁸ Krief P et al. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. *J Child Neurol* 2008. 23 (5): 582-584.

⁹ Delanty N et al. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2012. 53 (1): 111-119.

¹⁰ Rosenfeld W E. et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Research* 2009. 85: 72-80.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 28 juillet 2007. KEPBRA.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 16/06/2010, les RCP de la lévétiracétam ont fait l'objet de plusieurs mises à jour :

Date	Rectificatifs d'AMM
06/07/2010	Mise à jour de la section 4.8 du RCP pour inclure les effets indésirables suivant : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe.
29/06/2011	Mise à jour des sections 4.2 et 4.4 indiquant que la forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans. Mise à jour de la section 4.8 du RCP pour inclure les effets indésirables suivants : choréathétose, dyskinésie.
24/10/2011	Mise à jour de la section 4.8 du RCP modifiant : le résumé du profil de tolérance, la liste tabulée des effets indésirables, la population pédiatrique. Deux nouveaux effets indésirables ont été ajoutés : faiblesse musculaire, léthargie.
25/05/2012	Mise à jour de la section 4.8 du RCP incluant l'effet indésirable « attaque de panique » ainsi que des précisions sur les affections médullaires.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), il a été observé 306 736 prescriptions de lévétiracétam comprimé. La présentation en solution buvable n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans le panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée¹²

Lévétiracetam reste une option thérapeutique dans la prise en charge en monothérapie de l'épilepsie partielle nouvellement ou récemment diagnostiquée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans.

4.4.2 En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie^{12,13}

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après échec d'au moins deux monothérapies. Lévétiracetam reste une option thérapeutique en association à un autre antiépileptique dans la prise en charge de l'épilepsie partielle chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois.

¹² National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

¹³ ANAES. Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. 2004.

4.4.3 En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile¹²

Lévétiracetam reste recommandé en traitement adjuvant dans la prise en charge de l'épilepsie myoclonique juvénile chez l'adulte et l'adolescent lorsque le traitement antiépileptique prescrit en monothérapie est mal toléré ou inefficace.

4.4.4 En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique¹²

Lévétiracetam reste recommandé en traitement adjuvant dans la prise en charge de l'épilepsie généralisée idiopathique chez l'adulte et l'adolescent lorsque le traitement antiépileptique prescrit en monothérapie est mal toléré ou inefficace.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10 mars 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antiépileptiques. Lévétiracétam est le seul antiépileptique possédant une AMM en France dans le traitement en association des crises myocloniques des épilepsies myocloniques juvéniles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEPPRA comprimé et suspension buvable reste important dans ses indications :

- en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.
- en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- en association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ;
- en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.