



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 février 2007

**KEPPRA 250 mg, comprimé pelliculés sécable**  
Boîte de 60 comprimés (CIP : 356 013-6)

**KEPPRA 500 mg, comprimé pelliculés sécable**  
Boîte de 60 comprimés (CIP : 356 016-5)

**KEPPRA 1000 mg, comprimé pelliculés sécable**  
Boîte de 60 comprimés (CIP : 356 022-5)

**KEPPRA solution buvable 100 mg/ml**  
1 flacon de 300 ml (CIP : 370 238-1)

**KEPPRA solution à diluer pour perfusion 100 mg/ml**  
Boîte de 10 flacons (CIP : 375 893-8)

**Laboratoires UCB PHARMA SA**

lévétiracetam

liste I

N03AX14

Date de l'AMM :

KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés : 29/09/2000 ;

KEPPRA 100 mg/ml solution buvable : 03/03/2003

KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion : 29/03/2006

Date du rectificatif d'AMM :

KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés, et KEPPRA 100 mg/ml solution buvable : 13/09/2005 (Extension d'indication chez l'enfant à partir de 4 ans).

27/04/2006 (EI dans les myoclonies juvéniles)

07/08/2006 (EI en monothérapie chez l'adulte)

Motif de la demande :

**KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés, KEPPRA 100 mg/ml solution buvable** : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les extensions d'indication « Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée » et « 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 ».

**KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion** : Inscription aux collectivités dans les extensions d'indication « Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée » et « 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 ».

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Lévétiracetam

## 1.2. Indications

En association chez le patient épileptique dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.

En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

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.

La solution à diluer pour perfusion de Keppra est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible.

## 1.3. Posologie

Pour les formes orales, la posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

Monothérapie (Adulte et adolescent à partir de 16 ans) :

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour, dose qui peut être atteinte après 2 semaines de traitement par 250 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

Traitement en association :

- Adulte ( $\geq 18$  ans) et adolescent (de 12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus :

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour du traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg deux fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

- Sujet âgé (65 ans et plus) :

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (cf RCP).

- Enfant âgé de 4 à 11 ans et adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg :

La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La plus petite dose efficace doit être utilisée.

La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

## Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent

| <u>Poids</u>                     | <u>Dose initiale</u>     | <u>Dose maximale :</u>   |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                  | 10 mg/kg 2 fois par jour | 30 mg/kg 2 fois par jour |
| 15 kg <sup>(1)</sup>             | 150 mg 2 fois par jour   | 450 mg 2 fois par jour   |
| 20 kg <sup>(1)</sup>             | 200 mg 2 fois par jour   | 600 mg 2 fois par jour   |
| 25 kg                            | 250 mg 2 fois par jour   | 750 mg 2 fois par jour   |
| A partir de 50 kg <sup>(2)</sup> | 500 mg 2 fois par jour   | 1500 mg 2 fois par jour  |

<sup>(1)</sup> Chez l'enfant de 20 kg ou moins, démarrer le traitement de préférence avec Keppra 100 mg/ml solution orale

<sup>(2)</sup> La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

La seringue graduée de la forme solution buvable contient jusqu'à 1000 mg de lévétiracetam (correspondant à 10 ml) avec une graduation tous les 25 mg (correspondant à 0,25 ml).

Un flacon de solution à diluer pour perfusion de KEPPRA contient 500 mg de lévétiracetam dans 5 ml (soit 100 mg/ml).

- Enfants de moins de 4 ans :

Keppra n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans en raison de données insuffisantes d'efficacité et de sécurité.

- Insuffisant rénal :

La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale (cf RCP).

- Insuffisant hépatique :

Un ajustement de la dose est recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf RCP).

KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion :

Le passage de la voie orale à la voie intraveineuse et inversement peut se faire directement sans contrôle des taux plasmatiques de lévétiracetam. La dose journalière et la fréquence d'administration doivent être maintenues.

KEPPRA solution à diluer doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse en 15 minutes.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du lévétiracetam par voie intraveineuse pendant une période de plus de 4 jours.

## **2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION**

### Avis de la Commission du 7 février 2001

Le niveau de SMR de KEPPRA est important.

Du fait de son profil pharmacocinétique et de la bonne tolérance du lévétiracetam, KEPPRA ne présente pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport à NEURONTIN mais une amélioration mineure (de niveau IV) par rapport aux autres antiépileptiques utilisés en association en deuxième intention.

Avis favorable à l'inscription de KEPPRA 250, 500 et 1000mg comprimés pelliculés sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications de l'AMM.

### Avis de la Commission du 19 juillet 2006

Dans l'extension d'indication « chez le patient épileptique en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant de plus de 4

ans », le service médical rendu pour ces spécialités est important.

Compte tenu du faible risque d'interactions pharmacocinétiques du lévétiracetam et de la carence galénique des antiépileptiques de 3<sup>ème</sup> génération utilisés chez l'enfant, KEPPRA administré par voie orale apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III dans l'extension d'indication.

KEPPRA 100 mg/ml solution buvable, complément de gamme de KEPPRA 250 mg, 500 mg et 100 mg, comprimés pelliculés, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) chez l'adulte.

Compte tenu de l'absence de formulations injectables d'antiépileptiques de 3<sup>ème</sup> génération, KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans l'indication.

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2006)

N : Système nerveux  
N03 : Antiépileptiques  
N03A : Antiépileptiques  
N03AX : Autres antiépileptiques  
N03AX14 : Lévétiracetam

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet.

#### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antiépileptiques indiqués en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée :

- Phénytoïne - DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Primidone - MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Gabapentine – NEURONTIN 600 mg et 800 mg, comprimé pelliculé et NEURONTIN 100 mg, 300 mg et 400 mg, gélules (chez l'adulte et l'enfant > 12 ans).
- Lamotrigine – LAMICTAL comprimé dispersible à 2 mg, LAMICTAL comprimé à croquer ou dispersible 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)

Spécialités existant sous formes buvables :

- Phénobarbital - GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés – ALEPSAL 15 mg, 50 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés – APAROXAL 100 mg, comprimé – KANEURON 5,4 % solution buvable ; (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Carbamazépine - TEGRETOL 100 mg/5 ml, suspension buvable, TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable et TEGRETOL LP 200 mg et 400 mg, comprimé pelliculé (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Acide valproïque - DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable - DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP – MICROPKINE LP 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750mg

et 1000 mg (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)

- Oxcarbazépine - TRILEPTAL 150 mg, 300 mg, 600 mg, comprimés pelliculés et TRILEPTAL 60 mg/ml, suspension buvable (chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adulte)
- Clonazepam – RIVOTRIL 2 mg comprimés quadrisécables, RIVOTRIL solution buvable 2,5 mg/ml (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;

Formes injectables :

- Acide valproïque - DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable IV (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Fosphénytoïne - PRODILANTIN 75 mg/ml, solution injectable (chez l'adulte et l'enfant > 5 ans) ;
- Phénobarbital - GARDENAL 40 mg/2 ml et 200 mg/4 ml, formes injectables (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;

### Antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des crises généralisées :

1/ Médicaments indiqués dans les absences :

- Ethosuximide : ZARONTIN 250 mg, capsule et ZARONTIN 250 mg/5 ml sirop (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Acide valproïque - DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable, DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP et DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable IV (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Lamotrigine – LAMICTAL comprimé dispersible à 2 mg, LAMICTAL comprimé à croquer ou dispersible 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)
- Clobazam – URBANYL 10 mg comprimé sécable et URBANYL 20 mg comprimés (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Clonazepam – RIVOTRIL 2 mg comprimés quadrisécables, RIVOTRIL solution buvable 2,5 mg/ml (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;

2/ Médicaments indiqués dans les crises myocloniques :

- Ethosuximide : ZARONTIN 250 mg, capsule et ZARONTIN 250 mg/5 ml sirop (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Acide valproïque - DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable, DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP et DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable IV (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Clobazam – URBANYL 10 mg comprimé sécable et URBANYL 20 mg comprimés (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Clonazepam – RIVOTRIL 2 mg comprimés quadrisécables, RIVOTRIL solution buvable 2,5 mg/ml (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Lamotrigine – LAMICTAL comprimé dispersible à 2 mg, LAMICTAL comprimé à croquer ou dispersible 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)

3/ Médicaments indiqués dans les crises tonico-cloniques :

- Phénobarbital - GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés et GARDENAL 40 mg/2 ml et 200 mg/4 ml, formes injectables ( – ALEPSAL 15 mg, 50 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés – APAROXAL 100 mg, comprimé - KANEURON 5,4 % solution buvable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Carbamazépine - TEGRETOL 100 mg/5 ml, suspension buvable, TEGRETOL 200

- mg, comprimé sécable et TEGRETOL LP 200 mg et 400 mg, comprimé pelliculé (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Acide valproïque - DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable, DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP et DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable IV (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
  - Clonazepam – RIVOTRIL 2 mg comprimés quadrisécables, RIVOTRIL solution buvable 2,5 mg/ml (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
  - Clobazam – URBANYL 10 mg comprimé sécable et URBANYL 20 mg comprimés (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
  - Phénitoïne - DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
  - Primidone - MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
  - Topiramate – EPITOMAX 15 mg et 25 mg gélule, EPITOMAX 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg comprimés (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)
  - Lamotrigine – LAMICTAL comprimé dispersible à 2 mg, LAMICTAL comprimé à croquer ou dispersible 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats des 2 études pivots de l'AMM :

- L'étude N01061<sup>1</sup> a comparé l'efficacité en monothérapie du lévétiracetam à celle de la carbamazépine LP chez des patients âgés de plus de 16 ans atteints d'épilepsie partielle nouvellement diagnostiquée.
- L'étude N166 a évalué l'efficacité du lévétiracetam versus placebo chez des patients atteints d'épilepsie idiopathique généralisée avec crises myocloniques. Une phase d'extension ouverte de l'étude N166 est actuellement en cours (N167). Des résultats intermédiaires sont fournis par le laboratoire. Ils ne sont pas détaillés dans le présent avis.

### **4.1. Extension d'indication « En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée » : Etude N01061**

#### Objectifs :

L'objectif de l'étude N01061 a été de montrer la non-infériorité du lévétiracetam en monothérapie par rapport à la carbamazépine LP chez des patients de plus de 16 ans atteints d'épilepsie nouvellement diagnostiquée et ayant des crises partielles ou généralisées tonico-cloniques.

L'analyse a été réalisée selon un modèle de régression logistique.

La non-infériorité était admise si, pour un intervalle de confiance à 95 %, la borne inférieure de la différence ajustée absolue (sur les différents types de crises) du pourcentage de patients libres de crises à 6 mois entre les 2 groupes de traitement était supérieure à 15 %.

#### Méthodologie :

L'étude N01061 était randomisée en double aveugle et en groupes parallèles.

L'efficacité et la tolérance du lévétiracetam administré à des posologies comprises entre 1000 mg et 3000 mg réparties en 2 prises quotidiennes égales ont été comparées à celles de la carbamazépine LP administrée à des posologies comprises entre 400 mg à 1200 mg réparties en 2 prises quotidiennes égales.

L'étude s'est déroulée sur plusieurs phases :

- Screening d'une semaine, à la fin de laquelle les patients étaient randomisés.
- Titration du traitement d'une durée de 2 semaines.
- Stabilisation des doses d'une durée de 1 semaine.
- Evaluation de 26 semaines, suivie d'une phase de maintien de 26 semaines.

Si, au cours de la phase d'évaluation, les patients avaient une crise, une augmentation des doses en 2 étapes était autorisée, sans dépasser les doses de 3000 mg pour le lévétiracetam et de 1200 mg pour la carbamazépine LP.

---

<sup>1</sup> Brodie MJ et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology février 2007 ; 68 : 402-408.

Critères d'inclusion :

- Patients de plus de 16 ans ;
- Epilepsie nouvellement diagnostiquée avec crises partielles ou généralisées tonico-cloniques ;
- Patients ayant eu au moins 2 crises non provoquées au cours de l'année précédente, dont une crise survenue au cours des 3 mois précédant la randomisation ;

Les patients précédemment traités par un antiépileptique (à l'exception d'un traitement de crise d'une durée inférieure à 2 semaines) ont été exclus.

Critère principal d'efficacité : pourcentage de patients libres de crises après 6 mois de traitement (dose optimale d'antiépileptique).

Critère secondaire d'efficacité pris en compte dans le présent avis : pourcentage de patients libres de crises après 1 an de traitement (dose optimale d'antiépileptique).

Les résultats de l'analyse per protocole de cette étude de non-infériorité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Résultats de l'étude N01061**

|  | <b>Lévétiracetam</b> | <b>Carbamazépine LP</b> |
|--|----------------------|-------------------------|
| <b>N (per protocole)</b>                                 | 237                  | 235                     |
| <b>Age moyen (ans)</b>                                   | 39,5 ans             | 39,6 ans                |
| <b>Pourcentage de patients libres de crises à 6 mois</b> | 73 %                 | 72,8 %                  |
| <b>Différence ajustée absolue</b>                        | 0,2 %                |                         |
| <b>IC 95 %.</b>  | [-7,8 % ; 8,2 %]     |                         |
| <b>Pourcentage de patients libres de crises à 1 an</b>   | 56,6 % (N = 228)     | 58,5 % (N = 224)        |
| <b>Différence ajustée absolue</b>                        | - 1,8 %              |                         |
| <b>IC 95 %.</b>  | [-10,8 % ; 7,2 %]    |                         |

Critère principal d'efficacité : dans cette étude, l'efficacité du lévétiracetam a été significativement non inférieure à celle de la carbamazépine LP sur le pourcentage de patients libres de crise après 6 mois de traitement.

Les résultats de l'analyse en ITT ont confirmé les résultats per protocole.

Critère secondaire d'efficacité :

L'efficacité du lévétiracetam a été significativement non inférieure à celle de la carbamazépine LP sur le pourcentage de patients libres de crise après 1 an de traitement.

78,9 % des patients du groupe carbamazépine LP ont été traités par une dose de 400 mg/jour (dose optimale) et 70 % des patients du groupe lévétiracetam ont été traités par une dose de 1000 mg/jour (dose optimale).

Une des principales causes d'arrêt de traitement (46,2 % des patients) a été le manque d'efficacité des traitements : 50 patients du groupe lévétiracetam (17,5 %) versus 29 patients du groupe carbamazépine LP (10 %).

Tolérance :

Sur la population ITT (N= 576, 291 patients dans le groupe carbamazépine LP, 285 dans le groupe lévétiracetam) 2093 événements indésirables ont été observés :

- 1107 chez 235 patients du groupe carbamazépine LP, soit 80,8 % des patients de ce groupe (235/291) ;
- 986 chez 227 patients du groupe lévétiracetam, soit 79,6 % des patients de ce groupe (227/285).

Les événements indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) ont été :

|            | Carbamazépine LP | Lévétiracétam |
|------------|------------------|---------------|
| Céphalée   | 25,4 %           | 20,7 %        |
| Fatigue    | 14,1 %           | 16,5 %        |
| Vertiges   | 13,7 %           | 10,9 %        |
| Nausées    | 10,7 %           | < 10 %        |
| Somnolence | < 10 %           | 11,2 %        |

Les événements indésirables d'une fréquence  $\geq 5\%$  ont été les douleurs dorsales, les céphalées, les nausées et la prise de poids, avec une plus grande incidence dans le groupe carbamazépine LP que dans le groupe lévétiracétam.

Les événements indésirables d'une fréquence  $\geq 5\%$  ont été la dépression et l'insomnie, avec une plus grande incidence dans le groupe lévétiracétam que dans le groupe carbamazépine LP.

Les événements indésirables possiblement liés à la carbamazépine LP et d'une fréquence  $\geq 10\%$  ont été les céphalées (13,1 %), la fatigue (13,1 %) et les vertiges (11 %).

Les événements indésirables possiblement liés au lévétiracétam et d'une fréquence  $\geq 10\%$  ont été la fatigue (14,4 %) et la somnolence (11,2 %).

Des événements indésirables sévères ont été observés chez 10 % des patients du groupe carbamazépine LP versus 6,3 % des patients du groupe lévétiracétam : dans les 2 groupes il s'agissait principalement de troubles psychiatriques et d'affections de la peau et de ses annexes.

Dans la population ITT, 46,2 % (266/576) des patients ont arrêté leur traitement avant la fin de l'étude. 97 patients ont arrêté leur traitement suite à un événement indésirable, 19,2 % dans le groupe carbamazépine LP (n = 56) versus 14,7 % dans le groupe lévétiracétam (n = 42).

#### Conclusion :

L'analyse des résultats per protocole de cette étude a montré la non-infériorité de l'efficacité du lévétiracétam en monothérapie par rapport à celle de la carbamazépine LP en monothérapie sur le pourcentage de patients libres de crise après 6 mois de traitement. Ces résultats sont confirmés par l'analyse en ITT.

L'absence d'efficacité du lévétiracétam en monothérapie de première intention a eu pour conséquence l'arrêt du traitement chez près de 18 % des patients sous lévétiracétam, versus 10 % dans le groupe carbamazépine LP.

D'avantage de patients ont arrêté leur traitement suite à un événement indésirable dans le groupe carbamazépine LP que dans le groupe lévétiracétam (19,2 % versus 14,7 %).

#### **4.2. Extension d'indication : « 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 » : Etude N166**

##### Objectifs :

L'objectif de l'étude N166 a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lévétiracétam versus placebo en association à un traitement antiépileptique chez des patients de plus de 12 ans atteints d'épilepsie idiopathique généralisée avec crises myocloniques.

##### Méthodologie :

L'étude N166 était randomisée comparative en double aveugle en groupes parallèles

(lévétiracetam versus placebo).

L'analyse a été réalisée selon un modèle de régression logistique.

L'efficacité et la tolérance du lévétiracetam, administré à une posologie de 3000 mg répartie en 2 prises quotidiennes égales, ont été évaluées, sur une période de 12 semaines, chez des patients atteints d'épilepsie idiopathique généralisée avec crises myocloniques et traités par un autre antiépileptique.

L'étude s'est déroulée en plusieurs phases :

- Phase initiale (« baseline ») d'une durée de 8 semaines à la fin de laquelle les patients étaient randomisés ; au cours de cette phase les patients étaient traités par placebo en simple aveugle
- Phase de titration du lévétiracetam d'une durée de 4 semaines où la posologie a été augmentée par palier de 1000 mg /jour/2 semaines, puis 2000 mg/jour/semaines pour atteindre la dose finale de 3000 mg/jour.
- Phase d'évaluation de 12 semaines.

Une réduction de la dose à 2000 mg/jour était possible au cours de la première semaine de la phase d'évaluation.

#### Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 12 à 65 ans.
- Epilepsie généralisée idiopathique avec crises myocloniques (type IIB) : épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie absence juvénile ou avec crises tonico-cloniques généralisées au réveil ;
- Au cours des 8 semaines précédant la randomisation, les patients devaient avoir eu une crise myoclonique par jour (type IIB) pendant au moins 8 jours.
- Patients traités par un antiépileptique autre que le lévétiracetam à des posologies stables depuis au moins 4 semaines avant la phase initiale de l'étude.

Critère principal d'efficacité : pourcentage de répondeurs au traitement, définis par une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques IIB par semaine.

#### Critères secondaires d'efficacité pris en compte dans le présent avis :

- Pourcentage de répondeurs en termes de réduction de la fréquence des crises myocloniques IIB hebdomadaires.
- Pourcentage de patients libres de crises.

#### Résultats :

Plus de 50 % des patients de chacun des 2 groupes étaient traités en association à l'acide valproïque et plus de 25 % des patients étaient traités en association à la lamotrigine. Les autres patients étaient traités en association au phénobarbital ou au topiramate.

Les résultats de l'analyse en ITT de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| <b>Résultats de l'étude N166</b>  |  |                           |
|---|--|---------------------------|
|   | <b>Lévétiracetam</b>                                     | <b>Placebo</b>            |
| <b>N (ITT)</b>  | 60   | 60                        |
| <b>Age moyen (ans)</b>  | 25 ans<br>[13,8 – 50,7]                                  | 26,8 ans<br>[14,2 – 52,4] |
| <b>Taux de répondeurs avec une réduction ≥ 50 % du nombre de jours de crises / semaines</b>               | 58,3 % (n = 35)  | 23,3 % (n = 14)           |
|   | odds ratio = 4,77 (LEV vs PBO)<br>IC 95 % [2,12 ; 10,77] |                           |
| <b>Taux de répondeurs avec une réduction ≥ 50 % de la fréquence des crises myocloniques hebdomadaires</b> | 63,3 %   | 31,7 %                    |
|   | odds ratio = 3,73 (LEV vs PBO)<br>IC 95 % [1,75 ; 7,96]  |                           |
| <b>Taux de patients libres de crises myocloniques hebdomadaires</b>                                       | 25 % (n=15)  | 6,9 % (n=4)               |

|  |               |             |
|--|---------------|-------------|
| <b>Taux de patients libres de crises hebdomadaires</b> | 21,7 % (n=13) | 3,4 % (n=2) |
|--|---------------|-------------|

#### Critère principal d'efficacité :

Le pourcentage de patients ayant eu une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de crises myocloniques par semaine a été significativement plus important dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo (58,3 % versus 23,3 %) : les patients traités par lévétiracetam en association à leur traitement antiépileptique ont eu presque 5 fois moins de jours de crises par semaine que les patients traités en monothérapie.

Ces résultats sont confirmés par l'analyse per protocole.

Aucun patient du groupe lévétiracetam n'a arrêté son traitement par suite d'un manque d'efficacité. Dans le groupe placebo, 4 patients ont arrêté leur traitement en cours d'étude par manque d'efficacité.

#### Tolérance :

Au cours de la période de traitement (phase de titration + phase d'évaluation), 75 % des patients du groupe lévétiracetam ont eu des événements indésirables versus 66,7 % des patients du groupe placebo.

Les événements indésirables survenus plus fréquemment sous lévétiracetam que sous placebo ont été les suivants : vertiges, grippe, pharyngite, douleur cervicale, somnolence et dépression.

Les pourcentages d'événements indésirables possiblement liés aux traitements ont été de 33,3 % dans le groupe lévétiracetam versus 30 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents de ces événements indésirables ont été la fatigue, l'étourdissement, les céphalées et la somnolence.

5 patients ont eu un événement indésirable grave au cours de l'étude : 4 patients dans le groupe lévétiracetam, et 1 patient dans le groupe placebo. Aucun de ces événements indésirables graves n'a été imputé à un des deux traitements.

Dans la population ITT, 17 patients ont arrêté leur traitement en cours d'étude : 3 patients du groupe lévétiracetam ont arrêté leur traitement suite à un événement indésirable versus 1 patient dans le groupe placebo.

#### Conclusions :

L'analyse des résultats de l'étude N166 a montré la supériorité d'efficacité du lévétiracetam par rapport au placebo dans le traitement, en association à un autre antiépileptique, des crises d'épilepsie idiopathique généralisée avec crises myocloniques chez des patients âgés de plus de 12 ans. En effet, le taux de répondeurs en termes de nombres de jours de crises par semaines a été significativement plus important dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo (58,3 % versus 23,3 %).

Le nombre d'événements indésirables possiblement liés aux traitements a été comparable entre les deux groupes (33,3 % dans le groupe lévétiracetam versus 30 % dans le groupe placebo).

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. 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.

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

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

Dans le cadre de l'indication « en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée », ce sont des spécialités de première intention.

Dans le cadre de l'indication « 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 », ce sont des spécialités de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

1/ L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie. Le fardeau de santé publique représenté par l'épilepsie partielle chez l'adulte est modéré.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie partielle reste fréquente et responsable d'un handicap important.

Au vu des données cliniques disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes (de première intention en monothérapie), il n'est pas possible de quantifier l'impact éventuel de KEPPRA sur la morbidité y compris sur la qualité de vie de la population traitée.

La spécialité KEPPRA devrait être en mesure d'apporter une réponse complémentaire au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, compte tenu de l'absence d'élément portant sur des critères de santé publique, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de cette spécialité dans cette indication.

2/ Le fardeau correspondant aux patients souffrant de crises myocloniques dans le cadre d'une épilepsie myoclonique juvénile est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Dans la mesure où l'épilepsie myoclonique juvénile reste une source de handicap important et en l'absence d'alternative de traitement en association, on peut considérer qu'il existe un besoin de santé publique.

Au vu des données cliniques disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact faible en termes de morbidité et de qualité de vie.

La spécialité KEPBRA devrait être en mesure d'apporter une réponse complémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu pour ces spécialités est important dans les deux extensions d'indication.

## **5.2. Amélioration du service médical rendu**

Le lévétiracetam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à la carbamazépine LP en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Le lévétiracetam apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.

## **5.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2,3</sup>**

### **5.3.1. En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.**

Dans la prise en charge de l'épilepsie partielle nouvellement ou récemment diagnostiquée, une monothérapie est recommandée en première intention, en particulier la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur effet bénéfique/risque comparativement à la phénytoïne et au phénobarbital (recommandation de grade C).

Un traitement à doses optimales par la carbamazépine doit être utilisé au moins une fois dans le cadre de cette monothérapie (accord d'experts).

Les autres alternatives thérapeutiques sont la gabapentine, la lamotrigine, et le lévétiracetam.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une association de plus de 2 médicaments antiépileptiques est déconseillée.

### **5.3.2. 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**

Selon les recommandations du NICE 2004<sup>4</sup>, l'épilepsie myoclonique juvénile est prise en charge initialement soit par l'acide valproïque, soit par la lamotrigine.

Les molécules de seconde intention recommandées par le NICE sont les suivantes : clobazam, clonazepam, lévétiracetam et topiramate.

La CT souligne le fait que seul le lévétiracetam possède l'indication « épilepsie myoclonique juvénile » : les benzodiazépines sont indiquées dans le traitement des épilepsies généralisées (absences, myoclonies et crises tonico-cloniques), et le topiramate est indiqué

<sup>2</sup> Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Texte de consensus. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

<sup>3</sup> Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie. Version du 30/08/2002.

<sup>4</sup> The epilepsies : the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE October 2004.

dans le traitement des épilepsies généralisées tonico-cloniques.

Les symptômes de l'épilepsie myoclonique juvénile peuvent être aggravés par l'utilisation de certains antiépileptiques. Selon les recommandations du NICE, un certain nombre d'antiépileptiques sont ainsi déconseillés dans le traitement de cette épilepsie. Il s'agit de la carbamazépine, de l'oxcarbamazépine, de la phénytoïne, de la tiagabine et du vigabatrin.

#### **5.4. Populations cibles**

- KEPPRA est indiqué « En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée » :

La population cible de KEPPRA est estimée à partir des données suivantes [INSEE, bilan démographique 2006 ; ANAES 2004] :

- Population globale âgée de plus de 16 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2007 : 49 500 000
- Prévalence de l'épilepsie : entre 5‰ et 7‰
- Fréquence des cas de crises partielles : 60%

Le nombre de patients susceptibles de recevoir KEPPRA en monothérapie de première intention serait donc compris entre 149 000 et 208 000.

- KEPPRA est indiqué « 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 » :

La population cible de KEPPRA est estimée à partir des données suivantes [INSEE, bilan démographique 2006 ; ANAES 2004 ; EPAR] :

- Population globale âgée de plus de 12 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2007 : 52 500 000
- Prévalence de l'épilepsie : entre 5‰ et 7‰
- Fréquence de l' Epilepsie Myoclonique Juvénile : 5 % à 10 %.
- 10 % à 20 % des patients nécessitent une association d'antiépileptiques.

Le nombre de patients susceptibles de recevoir KEPPRA en association dans le traitement d'une épilepsie myoclonique juvénile serait donc compris entre 1 300 et 7 350.

#### **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications et aux posologies de l'AMM.

##### **5.5.1. Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **5.5.2. Taux de remboursement : 65 %**