



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juin 2010

KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable

Flacon de 150 ml avec seringue pour administration orale de 1 ml, graduée tous les 0,05 ml

CIP : 398 276 - 5

KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable

Flacon de 150 ml avec seringue pour administration orale de 3 ml, graduée tous les 0,1 ml

CIP : 398 275 - 9

UCB Pharma

Lévétiracétam

Code ATC : N03AX14

Liste 1

Date d'AMM et rectificatifs de KEPPRA solution buvable (procédure centralisée) : 03/03/2003, 13/09/2005, 27/04/2006, 07/08/2006, 02/09/2009 (Extension d'indication : En association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le **nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans** présentant une épilepsie)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévétiracétam

1.2. Indications

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.

Keppra est indiqué en association

- Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, 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.

1.3. Posologie

"La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau et peut être prise pendant ou en dehors des repas. Une seringue pour administration orale graduée, un adaptateur pour seringue et un mode d'emploi sont fournis avec Keppra.

La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales."[...]

• Traitement en association

[...]

Nourrisson de 6 à 23 mois, enfant (2 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 le nourrisson à partir de 6 mois, l'enfant et l'adolescent (cf. RCP)

Nourrisson de 1 mois à moins de 6 mois

La dose thérapeutique initiale est de 7 mg/kg 2 fois par jour.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 21 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations ou diminutions de doses ne doivent pas dépasser 7 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La plus petite dose efficace doit être utilisée.

Le traitement chez le nourrisson doit être initié avec Keppra 100 mg/ml, solution buvable.

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

Recommandations posologiques chez le nourrisson de moins de 6 mois (cf. RCP)

Insuffisant rénal

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

Insuffisant hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m²."

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (indications cf. RCP)

Anti-épileptiques indiqués en monothérapie ou en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson et/ou l'enfant

- Comprimés et solutions buvables :

Carbamazépine - TEGRETOL, comprimé et suspension buvable

Acide valproïque - DEPAKINE, comprimé et solution buvable

Clonazépan - RIVOTRIL, comprimé et solution buvable

- Comprimés (formes galéniques non adaptées aux enfants âgés de moins de 6 ans) :

Oxcarbazépine - TRILEPTAL (à partir de 6 ans)

Phénytoïne - DI-HYDAN, comprimé

Phénobarbital - GARDENAL, comprimé

Primidone - MYSOLINE, comprimé

Anti-épileptiques indiqués en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire

Lamotrigine - LAMICTAL, comprimé dispersible ou à croquer (à partir de 2 ans)

Clobazam - URBANYL, gélule et comprimé (non adapté à l'enfant de moins de 6 ans)

Anti-épileptique indiqué en monothérapie après échec d'un traitement antérieur ou en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire

Topiramate - EPITOMAX, gélule et comprimé (à partir de 2 ans)

Anti-épileptique indiqué en association dans le traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées

Vigabatrine - SABRIL, comprimé et granulés pour solution buvable (nourrisson et enfant)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques présentées concernent uniquement le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans présentant une épilepsie.

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance du lévétiracetam versus placebo ont été évaluées dans une étude de phase III (étude N 01009¹) randomisée, double aveugle, en traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielle² chez l'enfant âgé de 1 mois à 4 ans. L'étude a été réalisée dans 13 pays entre octobre 2004 et janvier 2007.

Méthodologie

Après une phase de pré-inclusion de 9 jours, 116 patients ont été randomisés pour une période double-aveugle de 5 jours : lévétiracetam (n=60), placebo (n=56).

Le traitement était instauré à la posologie de 20 mg/kg/j (entre 1 et 6 mois) ou 25 mg/kg/j (entre 6 mois et 4 ans). La posologie était augmentée dès le deuxième jour : 40 mg/kg/j (entre 1 et 6 mois) ou 50 mg/kg/j (entre 6 mois et 4 ans).

Les critères d'inclusion des patients comportaient :

- un âge de plus de 1 mois et de moins de 4 ans
- un diagnostic de crises partielles réfractaires
- un traitement à doses fixes par un ou deux antiépileptiques au cours des 2 semaines précédant l'inclusion
- l'existence d'au moins deux crises partielles par semaine au cours des 2 semaines précédant l'inclusion
- un enregistrement vidéo de l'EEG réalisé avant randomisation comportant au moins deux crises partielles avec ou sans généralisation secondaire (associées à un événement clinique chez l'enfant âgé de plus de 6 mois)

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de répondeurs définis comme ayant une réduction d'au moins 50% de la fréquence journalière moyenne de crises partielles calculée sur 48h d'enregistrement vidéo de l'EEG par rapport à l'état initial.

Résultats

L'âge moyen des patients a été de 23 mois :

Tableau 1. Répartition par tranche d'âge des patients

Age (mois)	Lévétiracetam (n=60)		Placebo (n=56)	
	n	(%)	n	(%)
< 6	4	(6,7)	4	(7,1)
6 à 12	8	(13,3)	7	(12,5)
12 à 24	20	(33,3)	18	(32,1)
24 à 48	28	(46,7)	27	(48,2)

Tableau 2. Prise concomitante d'antiépileptiques

Nombre	Lévétiracetam (n=60)		Placebo (n=56)	
	n	%	n	%
1	13	21,7	12	21,4
2	43	71,7	39	69,6
> 2	4	6,7	5	8,9

¹ Pina-Garza JE, Nordli DR, Rating D et al. Adjonctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;20(5):1141-1149.

² Défini selon les critères de l'International League Against Epilepsy Classification. <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/CTFOverview.cfm>.

Tableau 3. Traitements antiépileptiques concomitants

Antiépileptique	Lévétiracetam (n=60)		Placebo (n=56)	
	n	%	n	%
Valproate	25	41,7	21	37,5
Phénobarbital	22	36,7	18	32,1
Topiramate	21	35,0	16	28,6
Oxcarbazépine	14	23,3	8	14,3
Vigabatrin	8	13,3	11	19,6
Clobazam	7	11,7	3	5,4
Carbamazépine	5	8,3	13	23,2
Clonazépan	3	5,0	9	16,1

La médiane de la fréquence journalière initiale des crises partielles (48h vidéo-EEG) était de 15,2 dans le groupe lévétiracetam et de 6,8 dans le groupe placebo.

La posologie moyenne de lévétiracetam après titration (24 heures) a été de 40,5 mg/kg/jour chez les enfants âgés de moins de 6 mois et de 50,5 mg/kg/j chez les enfants âgés de 6 mois ou plus.

Les patients analysés en ITT_{modifié} (n=109) avaient eu au moins 24h d'enregistrement vidéo utilisable ou moins de 24h avec arrêt de traitement pour insuffisance ou perte d'efficacité (non-répondeurs). Trois patients ont arrêté le traitement dans le groupe placebo et deux patients dans le groupe lévétiracetam.

Le pourcentage de répondeurs a été supérieur dans le groupe lévétiracetam (43,1%) à celui du groupe placebo (19,6%) : OR 3,11 IC 95% [1,22 ; 8,26].

La réduction médiane du nombre de crises partielles sous lévétiracetam (4,77) a différé de celle observée sous placebo (0,13) : différence de 5,0 IC 95% [2,2 ; 8,0].

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 55% des patients du groupe lévétiracetam et 44,6% des patients du groupe placebo. Deux patients du groupe lévétiracetam (*versus* un patient sous placebo) ont arrêté le traitement pour événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été : somnolence (13,3% dans le groupe lévétiracetam *versus* 1,8% dans le groupe placebo) et irritabilité (5% *versus* 0%).

Un événement lié au traitement a été rapporté chez 21,7% des patients sous lévétiracetam *versus* 7,1% sous placebo : somnolence (8,3% *versus* 1,8%), irritabilité (5% *versus* 0%).

3.2. Suivi en ouvert N01148 (analyse intermédiaire)

Deux cent cinquante cinq patients ont été inclus dans un suivi de 48 semaines de l'efficacité et de la tolérance du lévétiracetam ; 75% des patients avaient été précédemment inclus dans l'étude N01009 ou dans l'étude N01103 réalisée chez des enfants âgés de 4 à 16 ans. 152 patients étaient âgés de 1 mois à 4 ans. Le traitement était instauré au cours d'une période de titration de 8 semaines. La posologie optimisée était comprise entre 20 et 80 mg/kg/j.

La médiane de la fréquence journalière initiale des crises partielles était de 17,25 dans le groupe [1 mois à 4 ans] et de 1,17 dans le groupe [4 à 16 ans].

Le pourcentage de répondeurs a été de 53,8% (71/132,) dans le groupe [1 mois à 4 ans] et de 69,1% (65/94) dans le groupe [4 à 16 ans]. La réduction médiane du nombre de crises partielles sous lévétiracetam a été de 3,44 dans le groupe [1 mois à 4 ans] (n=134) et de 0,39 dans le groupe [4 à 16 ans] (n=95).

Cent quatre vingt patients (70,6%) ont complété le suivi à 48 semaines. Un arrêt prématuré du traitement a été observé chez 29,4% (75/255) des patients : 36,2% des enfants âgés de 1 mois à 4 ans, 19,4% des enfants âgés de 4 à 16 ans. Un arrêt de traitement a été observé pour insuffisance ou perte d'efficacité chez 8,6% des enfants âgés de 1 mois à 4 ans et 4,9% des enfants âgés de 4 à 16 ans, pour événement indésirable chez 15,1% des enfants âgés de 1 mois à 4 ans et 6,8% des enfants âgés de 4 à 16 ans.

Au moins un événement indésirable lié au traitement a été observé chez 39% des enfants âgés de 1 mois à 4 ans. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : irritabilité (7,9%), convulsions (6,6%), somnolence (6,6%), hyperactivité motrice (3,3%) et troubles du sommeil (3,3%). Trois décès sont survenus. Deux d'entre eux, jugés d'imputabilité douteuse, ont concerné deux enfants ayant présenté un œdème cérébral. Le troisième a été jugé non imputable au traitement.

3.3. Tolérance

3.2.1. Données issues des essais cliniques

Les données poolées des 168 enfants âgés de 1 mois à 4 ans sont issues de l'étude de suivi N01009 et N01148 (n=154) et de l'étude de suivi N01052 et N157 (n=14). Une analyse intermédiaire a été effectuée en septembre 2007. Une durée d'exposition de plus de 24 semaines a été rapportée chez 74,4% des patients.

L'âge moyen des enfants a été de 23 mois (1 à 47 mois) : 34,5% des enfants sont âgés de 12 à 24 mois, 44,6% de 24 à 48 mois, 13,1% de 6 à 12 mois et 7,7% de 1 à 6 mois. Soixante-dix-sept p. cent étaient caucasiens. La majorité des patients recevait 2 antiépileptiques.

Le pourcentage de patients âgés de 1 mois à 4 ans ayant arrêté prématurément le traitement a été de 38% : insuffisance ou perte d'efficacité (13,1%), événement indésirable (10,7%). La majorité de ces arrêts de traitement est survenue au cours des 24 premières semaines.

Au moins un événement relié au traitement est survenu chez 43% des enfants. Les plus fréquemment rapportés ont été : somnolence (8,9%), convulsion (7,1%) et irritabilité (10,1%). Des troubles du système nerveux ont été rapportés dans 23,8% des cas, des troubles psychiatriques dans 18,5% des cas et des troubles gastro-intestinaux dans 8,3% des cas.

Un événement indésirable grave au moins a été rapporté chez 29% des patients : troubles infectieux 10%, troubles du système nerveux 15,5% (épilepsie 10%).

3.2.2. Données issues du suivi de pharmacovigilance

Entre le lancement du produit (avril 2000 aux USA) et septembre 2009, l'exposition des patients a été estimée à 3 639 970 patient-années. La population pédiatrique (< 16 ans) est estimée à 11,7% des patients exposés soit 261 985 patient-années.

Les données de tolérance recueillies ont permis la mise en évidence des événements indésirables possiblement liés au traitement les plus fréquents : asthénie, somnolence et troubles du comportement, troubles gastro-intestinaux. Anorexie, prise de poids, troubles visuels ont également été observés. Des atteintes hématologiques ont été rapportées (0,13/100 patient-année).

Trente quatre cas de réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique et érythème polymorphe) ont été identifiés depuis le lancement, représentant une incidence de 0,09/10 000 patient-année. Une proposition de modification du RCP a été soumise par le laboratoire le 15 février 2010.

Cent soixante huit événements indésirables ont été rapportés chez 88 enfants âgés de 1 mois à 4 ans. Les données cumulées ne mettent pas en évidence de signal particulier de tolérance dans cette tranche d'âge.

Les données du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (01/12/2008 - 31/12/2009) n'ont pas entraîné de modification du profil de tolérance du produit. Le nombre de patients exposés au lévétiracetam dans cette période est estimé à 689 571 patient-années. Parmi les 1810 cas rapportés, 25 cas ont concerné des enfants âgés de 1 mois à 4 ans.

Dans le cadre du Plan de gestion de Risque, les troubles hématologiques, les troubles du comportement et l'aggravation des crises d'épilepsie sous traitement font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance, de même que l'impact à long terme du traitement sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, la fonction endocrine, la puberté et la fertilité des patients. Une étude sera réalisée chez l'enfant de moins de 12 mois.

3.4. Conclusion

L'efficacité du lévétiracetam, en association, dans le traitement des crises partielles résistantes à un ou deux antiépileptiques, a été démontrée dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo chez des enfants âgés de moins de 4 ans. Une prescription concomitante de deux autres

antiépileptiques était présente chez 71% des enfants. Les antiépileptiques associés étaient : valproate 40%, phénobarbital 34% et topiramate 32%. La fréquence médiane des crises partielles à l'inclusion était de 15,2/jour dans le groupe lévétiracetam versus 6,8/jour dans le groupe placebo.

Le pourcentage de répondeurs (réduction d'au moins 50% de la fréquence journalière moyenne sur 48h de crises partielles enregistrées à l'EEG) après 5 jours de traitement a été plus élevé avec le lévétiracetam (43,1%) qu'avec le placebo (19,6%). La poursuite en ouvert de cette étude suggère une persistance de l'effet du lévétiracetam sur la réduction des crises bien que 36% des patients aient arrêté prématurément l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été somnolence et irritabilité.

Les données cumulées de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence de signal particulier de tolérance dans cette tranche d'âge.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans présentant une épilepsie est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Intérêt de santé publique :

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. Chez l'enfant, l'épilepsie s'accompagne particulièrement de troubles du développement cognitif, de difficultés d'apprentissage et de troubles du comportement. Dans son ensemble, l'épilepsie partielle représente un fardeau de santé publique modéré. Toutefois, le fardeau correspondant à la population de nourrissons et d'enfants de moins de 4 ans souffrant d'épilepsie partielle est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

La prévention des limitations fonctionnelles et cognitives et de leurs conséquences chez l'enfant, à laquelle pourrait contribuer KEPPRA, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (Loi de santé publique 2004). Ce besoin demeure dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et responsable d'un handicap important, notamment chez l'enfant où les traitements bien tolérés et adaptés à la pédiatrie sont peu nombreux.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier totalement l'impact attendu de KEPPRA, utilisé en association, dans cette indication. Toutefois, de par la réduction de la fréquence des crises induite par KEPPRA, sa bonne tolérance et sa formulation adaptée aux jeunes enfants, il est possible de présumer d'un impact de KEPPRA en termes de morbidité (y compris de qualité de vie). L'impact du traitement sur d'autres critères tels que le développement cognitif, la scolarité et la vie familiale de l'enfant n'est pas documenté.

Néanmoins, KEPPRA 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 KEPPRA dans cette indication. En raison de la taille de la population concernée, cet intérêt ne peut être que faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans présentant une épilepsie.

L'attribution d'un SMR dans les autres indications est sans objet dans la mesure où les présentations de KEPPRA, solution buvable avec seringue de 1 ml graduée tous les 0,05 ml et seringue de 3 ml graduée tous les 0,1 ml sont des présentations de la solution buvable spécifiquement adaptées à un usage pédiatrique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans un contexte d'insuffisance d'évaluation des antiépileptiques utilisés chez l'enfant et de formes galéniques adaptées de ces antiépileptiques, Keppra 100 mg/ml solution buvable avec seringues de 1 ml et 3 ml apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans, au même titre que Keppra 100 mg/ml solution buvable avec seringue de 10 ml chez l'enfant âgé de plus de 4 ans dans cette indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^{3,4,5,6}

La prise en charge des épilepsies partielles chez l'enfant âgé de moins de 4 ans nécessite un suivi pluridisciplinaire médical et psychosocial.

En France, l'acide valproïque, la carbamazépine, les benzodiazépines, le phénobarbital et la phénytoïne sont indiqués en première intention dans l'épilepsie partielle symptomatique ou probablement symptomatique chez l'enfant âgé de moins de 4 ans. La vigabatrine, le lévétiracétam et la lamotrigine sont aussi prescrits mais n'ont pas d'indication en monothérapie. La carbamazépine est utilisée avec prudence chez ces enfants en raison du risque d'aggravation de la fréquence de spasmes associés.

Le traitement de l'épilepsie partielle idiopathique repose sur une monothérapie par valproate ou benzodiazépine. La prescription de carbamazépine est rare en raison des risques d'aggravation de certaines épilepsies partielles.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. Les données sont insuffisantes pour permettre de privilégier une association médicamenteuse particulière. L'association valproate/lamotrigine est soumise à des règles précises de prescription en raison du risque de toxicité cutanée lié à l'utilisation de la lamotrigine.

La vigabatrine est indiquée dans le traitement de l'épilepsie partielle pharmaco-résistante en particulier si elle est associée à des spasmes. Les risques de survenue d'un rétrécissement du champ visuel irréversible font encadrer sa prescription.

Les patients peuvent bénéficier de l'adjonction du topiramate, de la lamotrigine ou du lévétiracétam qui constituent des alternatives thérapeutiques supplémentaires.

Le choix de l'association de deux antiépileptiques privilégie les antiépileptiques non inducteurs enzymatiques, de titration rapide, et évitant la prise de midi. L'utilisation d'une association de plus de deux médicaments antiépileptiques est déconseillée.

Il est recommandé de réévaluer l'épilepsie et son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

L'utilisation de la forme injectable est préconisée en cas de crise épileptique symptomatique aiguë si l'utilisation d'une benzodiazépine injectable est déconseillée. Elle est, par ailleurs, une alternative galénique lorsque la voie orale n'est pas praticable.

³ Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9(4): 353-412.

⁴ Glauser T, Ben-Menachem E et al. International League Against Epilepsy Treatment Guidelines : Evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*, 2006 ; 47:1094-1120.

⁵ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

⁶ Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

4.4. Population cible

La population cible de KEPPRA peut être estimée à l'aide des données suivantes :

- Enfants âgés de 1 mois à 4 ans révolus au 1^{er} janvier 2009⁷ : 3 220 892 enfants
- Selon une cohorte finlandaise⁸ de 329 enfants âgés de 0 à 15 ans, la prévalence de l'épilepsie chez ces enfants est estimée à 2 pour 1 000, soit environ 6 400 enfants. La prévalence des épilepsies partielles dans cette tranche d'âge peut être estimée à 21%, soit environ 1 300 enfants.
- Selon avis d'experts, 20 à 30% des épilepsies partielles de l'enfant sont pharmaco-résistantes.

D'après ces données, le nombre d'enfants âgés de 1 mois à 4 ans susceptibles de recevoir KEPPRA en association après échec d'une monothérapie serait d'environ 400.

4.5. 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 des spécialités KEPPRA 100 mg/ml solution buvable avec seringues de 1 ml graduée tous les 0,05 ml et KEPPRA 100 mg/ml solution buvable avec seringue de 3 ml graduée tous les 0,1 ml dans l'indication "en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans présentant une épilepsie".

4.5.1 Conditionnements

Les conditionnements de ces spécialités sont adaptés dans l'indication "en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans présentant une épilepsie".

La Commission regrette cependant la graduation en ml de la seringue doseuse recommandée par l'EMA qui oblige à des calculs de conversion et expose à des erreurs de doses.

Les conditionnements de ces spécialités ne sont pas adaptés dans les autres indications.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.

⁷ <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/xls/pyramide-des-ages-2010.xls>

⁸ Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children *Epilepsia* 1997 dec.; 38(12):1275-82.