



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

10 mars 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 01/08/2003 (JO du 28/08/2003)

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

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

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

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

Lévétiracétam

**Laboratoires UCB Pharma**

Code ATC N03AX14

Liste I

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 des rectificatifs 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)

04/01/2007 (EI crises généralisées tonico-cloniques primaires)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

### **Indications Thérapeutiques :**

« 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 et l'enfant à partir de 4 ans.
- 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. »

**Posologie :** cf. R.C.P.

### **Données de prescriptions :**

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009), il a été observé 191 000 prescriptions de KEPPRA comprimé ou solution buvable dont 154 000 dans l'indication épilepsie.

### **Réévaluation du Service Médical Rendu :**

Suite à une demande d'étude de la Direction Générale de la Santé, reprise dans la convention CEPS du 04/07/2003, le laboratoire a réalisé deux études observationnelles chez les patients adultes traités par KEPPRA, dont l'objectif était de décrire les patients débutant un traitement par lévétiracétam, les modalités de prescription et d'évaluer l'efficacité en situation réelle de traitement. Le critère de jugement était le taux de maintien sous KEPPRA à un an.

1) Une première étude réalisée à partir des données recueillies auprès d'un échantillon de 184 neurologues hospitaliers et libéraux a inclus 794 patients dont l'instauration de traitement par KEPPRA a eu lieu entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 août 2005 ou entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 août 2006. Les résultats de cette étude indiquent que :

- La majorité des patients (76,6%) présentaient une épilepsie partielle. Le nombre médian de crises au cours des 6 mois précédant l'instauration est de 7.
- Par rapport à l'AMM, les modalités d'utilisation ont été respectées. Cependant la prescription en monothérapie a été de 17,6%, avant même l'autorisation de l'extension d'indication en monothérapie (août 2006).
- Le taux de maintien du lévétiracétam, sans ajout d'un autre épiléptique, à un an est de 72,5%.
- Le taux de passage en monothérapie à un an suivant l'instauration du lévétiracétam est de 9%.
- 21% des patients ont arrêté l'un des antiépileptiques qu'ils recevaient au cours de l'année suivant l'instauration de KEPPRA.
- la proportion de patients répondeurs (réponse au traitement définie par une réduction d'au moins 50% du nombre de crises entre les 6 mois précédant l'instauration et les 6 mois précédant la fin du suivi) a été de 55,5%, en considérant la population totale de patients.
- le pourcentage de patients ayant arrêté leur traitement par KEPPRA au cours du suivi a été de 16,2% dont 54,9% pour une mauvaise tolérance et 47,5% pour une efficacité insuffisante. Les résultats de cette étude corroborent ceux retrouvés dans d'autres études observationnelles où les taux de maintien du lévétiracétam à un an varient de 60 à 75%. Les

données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires du SNIIR-AM<sup>1</sup>, portant sur 199 patients ayant eu un premier remboursement de lévétiracétam entre le 1<sup>er</sup> juillet 2004 et le 31 août 2006, mettent en évidence un taux de maintien à un an plus faible (46,1 à 55,5%).

2) Suite à une demande de la Commission de Transparence du 19/07/2006 d'une extension à l'enfant du suivi sur le long terme des patients adultes traités par KEPPRA, le laboratoire a réalisé une étude de cohorte observationnelle chez les patients de moins de 16 ans traités par KEPPRA.

Cette étude de suivi chez l'enfant de moins de 16 ans réalisée auprès de 48 neurologues et neuropédiatres hospitaliers et libéraux a inclus 156 patients dont l'instauration de traitement par KEPPRA a eu lieu entre le 1<sup>er</sup> octobre 2006 et le 31 mars 2007. Les résultats de cette étude montrent que :

- La part de prescriptions réalisées en monothérapie a été de 19,9% alors que cette indication n'a pas l'AMM pour les moins de 16 ans. Les modalités d'utilisation au regard de la posologie initiale sont respectées
- Le taux de maintien du lévétiracétam à un an, sans ajout d'un autre épileptique, est de 57,1%.
- 26% des patients ont arrêté un des antiépileptiques qu'ils recevaient au cours de l'année suivant l'instauration du lévétiracétam.
- la proportion de patients répondeurs (définis par une réduction d'au moins 50% du nombre de crises entre les 6 mois précédant l'instauration et les 6 mois précédant la fin du suivi) a été de 41,0%, en considérant la population totale de patients.
- 29,3% des patients ont arrêté le lévétiracétam au cours du suivi dont 32 pour une efficacité insuffisante et 16 pour une mauvaise tolérance.

Cette étude observationnelle réalisée auprès des neurologues et neuropédiatres a permis de décrire les conditions de prescription de KEPPRA chez l'enfant en France ainsi que son efficacité en situation réelle de traitement. Les résultats observés en termes de maintien du traitement corroborent ceux retrouvés dans d'autres cohortes observationnelles où les taux de maintien du lévétiracétam à un an varient d'après les données du laboratoire de 46 à 81%.

Les conclusions de ces études observationnelles correspondent à la demande initiale et apportent des informations sur KEPPRA en situation réelle d'utilisation. Ces données ainsi que les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>2,3</sup>. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

**Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

**Taux de remboursement** : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

<sup>1</sup> SNIIR-AM = Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9(4): 353-412.

## ANNEXE I

<u>AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE</u> <u>SUR LES RESULTATS FINAUX (février 2009)</u> <u>DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION KEPPRA (Adulte)</u>
--

**PROTOCOLE :** Etude EULEV : Efficacité et Utilisation du Lévétiracétam En Vie réelle  
**VERSION :** Rapport final (février 2009)  
**SPECIALITE :** KEPPRA  
**LABORATOIRE :** **UCB Pharma**  
**DATE AVIS :** 02/04/2009

### 1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La demande d'étude émane de la Direction Générale de la Santé et a été reprise dans une convention avec le CEPS (04/07/2003).

Le libellé de la demande était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude d'épidémiologie clinique, sur le long terme, chez les patients traités par Keppra. Cette étude devra permettre :

- de décrire les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, diagnostic épileptologique, pathologies associées...),
- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions...) et la stratégie thérapeutique,
- de confirmer l'efficacité de Keppra en pratique réelle sur des critères restant à définir avec le comité scientifique. »

Cette demande concerne les patients adultes traités par Keppra. Une seconde étude, chez les enfants, a été demandée ultérieurement.

Le protocole de l'étude EULEV : Efficacité et Utilisation du Lévétiracétam En Vie réelle a été validé par le groupe ISP de la Commission de la Transparence le 17/05/2005.

Un premier rapport incluant les résultats de la première phase d'inclusion (2005) et les résultats préliminaires de la deuxième phase d'inclusion (2006) a été adressé le 13/03/2008 et examiné par le groupe ISP le 30/10/2008.

Le groupe ISP avait considéré qu'il correspondait plus à un simple rapport d'analyse statistique, plutôt qu'à un rapport complet d'étude. En effet, aucune discussion par rapport aux essais cliniques ni aux autres études antérieures n'y figurait. Des analyses complémentaires ont également été demandées (notamment concernant le respect des indications de l'AMM, la prise en compte des perdus de vue, la comparaison des caractéristiques des médecins et des patients entre les deux vagues d'inclusion). Le laboratoire a fourni le rapport final le 03/02/2009.

### 2. Résumé des études proposées en réponse à la demande d'étude

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire a mené deux études observationnelles, la première réalisée à partir des données recueillies auprès d'un échantillon de neurologues hospitaliers et libéraux, la seconde réalisée à partir des données issues de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) du SNIIR-AM.

Les objectifs de ces études étaient de décrire les patients débutant un traitement par lévétiracétam, les modalités de prescription et d'évaluer l'efficacité en situation réelle de traitement.

Dans chacune de ces deux études, une cohorte de patients nouvellement traités par lévétiracétam a été constituée et suivie pendant 1 an.

Pour ces deux études, le critère de jugement principal a été le taux de maintien sous lévétiracétam pendant un an, sans ajout d'un autre antiépileptique. Ce critère est recueilli sur la base du déclaratif des neurologues participants à la première étude et sur les informations de remboursement de soins pour la seconde étude.

L'étude réalisée auprès des neurologues a été proposée à tous les neurologues hospitaliers ou libéraux identifiés dans le répertoire CEGEDIM. Chaque neurologue ayant accepté de participer devait

inclure les 4 premiers patients ayant débuté un traitement par le lévétiracétam dans les 6 mois précédents et répondant aux critères d'éligibilité. Les données étaient recueillies à chaque consultation, puis après un an d'étude ou en cas d'arrêt du traitement.

L'étude a été réalisée avec deux périodes d'inclusion à un an d'intervalle (entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 août 2005 – entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 août 2006) afin de tenir compte d'une évolution éventuelle de la population de patients.

L'étude réalisée à partir de l'échantillon généraliste de bénéficiaires du SNIIR-AM a également été réalisée avec les deux périodes d'inclusion à un an d'intervalle (entre le 1<sup>er</sup> juillet 2004 et le 31 août 2005 – entre le 1<sup>er</sup> juillet 2005 et le 31 août 2006).

### **3. Commentaires méthodologiques**

Lors de l'examen du protocole, le groupe avait notamment conseillé de maintenir les critères de jugement des études du dossier d'AMM (tel que le pourcentage médian de réduction de la fréquence hebdomadaire des crises par rapport à la fréquence initiale) et de prévoir une documentation qualitative multidimensionnelle des effets sur la qualité de vie.

Lors de l'examen du premier rapport incluant les résultats de la première phase d'inclusion (2005) et les résultats préliminaires de la deuxième phase d'inclusion (2006), le groupe ISP avait considéré que ce rapport correspondait plus à un simple rapport d'analyse statistique, plutôt qu'à un rapport complet d'étude. En effet, aucune discussion par rapport aux essais cliniques ni aux autres études antérieures n'y figurait. Des analyses complémentaires ont également été demandées (notamment concernant le respect des indications de l'AMM, la prise en compte des perdus de vue, la comparaison des caractéristiques des médecins et des patients entre les deux vagues d'inclusion).

Lors de l'examen du rapport final, le groupe ISP a considéré qu'une discussion plus étayée de la valeur représentative des populations incluses et des résultats des deux études au regard des données épidémiologiques et des données des essais menés était nécessaire. Il a été par ailleurs noté qu'aucune documentation de l'effet du traitement par lévétiracétam sur la qualité de vie n'a été fournie.

### **4. Principaux résultats de l'étude**

#### **4.1. Etude réalisée auprès des neurologues**

Les résultats présentés ci-dessous et extraits du rapport final portent sur l'analyse finale des données des patients inclus durant les deux périodes d'inclusion qui ont été regroupées en l'absence de différence mise en évidence lors de la comparaison des résultats de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>nde</sup> période d'inclusion.

##### **4.1.1. Description des médecins**

Sur un total de 2235 neurologues identifiés à partir du fichier CEGEDIM et contactés, 306 (300 étaient initialement prévus) ont accepté de participer à l'étude et 184 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient). Le motif principal de non-participation rapporté par 43,3% (740/1709) des neurologues ayant refusé de participer était qu'ils ne suivaient pas assez de patients épileptiques.

Parmi les neurologues actifs, 109 (59,2%) exerçaient en milieu hospitalier, 44 (23,9%) en milieu libéral et 31 (16,9%) avaient une activité mixte.

En considérant l'ensemble des neurologues contactés, le taux de participation a été de 13,7%. Il était prévu dans le protocole un taux de participation de 20%.

Le nombre moyen de patients inclus par neurologue était de 4,7 avec un minimum de 1 et un maximum de 27.

##### **4.1.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les 184 médecins actifs ont inclus 858 patients (1 000 étaient initialement prévus) parmi lesquels 64 patients âgés de moins de 16 ans ont été exclus de l'analyse.

Sur les 794 patients retenus, 753 (94,8%) avaient des données complètes concernant le critère de jugement principal (taux de maintien du traitement à un an).

Malgré le fait que les inclusions attendues ne soient pas atteintes, la précision obtenue reste satisfaisante.

Le sex-ratio (H/F) des patients inclus est de 0,94. L'âge moyen est de 42,6 ans. Près de 40% des patients étaient suivis depuis 1 à 5 ans par le neurologue participant et 23,8% depuis plus de 5 ans. Pour 64% des patients, la prise en charge était hospitalière et conjointe avec un généraliste dans 84,5% des cas.

L'âge médian au diagnostic d'épilepsie était de 17 ans. La majorité des patients (76,6%) présentait une épilepsie partielle.

Selon la classification de la LFCE<sup>4</sup>, les patients se répartissaient de la manière suivante :

- 47,5% avaient une épilepsie partielle symptomatique
- 29,0% une épilepsie partielle idiopathique ou cryptogénétique
- 14,4% une épilepsie généralisée idiopathique
- 8,9% une épilepsie généralisée symptomatique ou cryptogénétique.

L'étiologie était précisée pour 53,4% des patients : le plus souvent vasculaire (25,7%), malformative (21,0%), tumorale (19,6%) ou traumatique (16,7%).

Au cours des 6 mois précédant l'instauration :

- 93,7% des patients avaient eu au moins une crise (le nombre médian de crise était de 7) ;
- 47,9% avaient eu au moins une généralisation secondaire ;
- 6,7% avaient présenté au moins un état de mal épileptique.

Selon l'échelle de la CGI<sup>5</sup>, 81,4% des patients étaient « modérément malades » à « parmi les patients les plus malades ». Parmi eux, 12,6% étaient jugés gravement malades au moment de l'instauration.

Des troubles psychiatriques associés ont été rapportés pour 38,7% des patients.

L'âge médian au premier traitement antiépileptique était de 21 ans.

Avant l'instauration du traitement par lévétiracétam, 27,6% des patients recevaient une monothérapie, 20,2% une bithérapie, 46,7% au moins 3 médicaments différents et 5,5% aucun médicament.

Les médicaments les plus souvent prescrits avant l'instauration du traitement par lévétiracétam étaient au moins un autre épileptique (62,8%), au moins une benzodiazépine (48,5%), au moins un des dérivés de la carboxamide (39,7%), au moins un des dérivés des barbituriques (38,7%), au moins un des dérivés de l'acide valproïque (38,2%), au moins un des dérivés de l'hydantoïne (11,2%) et au moins un dérivé du succinimide (1,1%).

#### 4.1.3. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique

Les motifs de mise sous lévétiracétam sont liés principalement à une efficacité insuffisante du traitement précédent (80,6%) et une mauvaise tolérance du traitement précédent (26,3%).

Lors de l'instauration, la posologie initiale était de 1000 mg/jour (médiane), ce qui correspond à la posologie initiale recommandée chez l'adulte. Près de deux tiers des instaurations avaient été réalisées en milieu hospitalier.

Le lévétiracétam était prescrit en monothérapie chez 17,6% des patients, en bithérapie chez 47,7% des patients, en trithérapie chez 24,3% des patients et quadrithérapie ou plus chez 10,3% d'entre-eux. Les médicaments les plus souvent associés étaient les dérivés de carboxamide (30,9%), des dérivés de l'acide valproïque (25,2%), des benzodiazépines (21,9%), des barbituriques (8,8%), des dérivés de l'hydantoïne (3,1%) et/ou d'autres antiépileptiques (34,3%).

Les molécules les plus co-prescrites étaient l'acide valproïque, la carbamazépine et la lamotrigine.

Un psychotrope était associé chez 13,6% des patients : antidépresseur (48,1% des cas), anxiolytique (34,3%), antipsychotique (28,7%), hypnotique ou sédatif (13,0%) ou d'un médicament contre la démence (2,8%).

Chez les patients ayant maintenu le lévétiracétam au moins 1 an et à la date des dernières informations disponibles, la posologie médiane du lévétiracétam était de 1500 mg/jour pour les patients en monothérapie, en bithérapie et en quadrithérapie ou plus, et de 2000 mg/jour pour les

<sup>4</sup> LFCE = Ligue Française Contre l'Epilepsie

<sup>5</sup> CGI = Clinical Global Impression

patients en trithérapie, ce qui correspond aux augmentations posologiques prévues par l'AMM (adaptation en fonction de la réponse clinique). Chez les patients ayant arrêté le lévétiracétam au cours du suivi, la posologie quotidienne médiane était de 1250 mg pour les patients en monothérapie et de 1000 mg pour les patients en bithérapie, trithérapie et en quadrithérapie ou plus.

L'évaluation des prescriptions « hors-AMM » n'était pas un des objectifs de l'étude et les questionnaires n'avaient pas été prévus à cet effet. Toutefois, il est à noter que pour 18,5% des patients les prescriptions étaient effectuées chez des patients dont les crises étaient non partielles, pour 11,0% le lévétiracétam était prescrit en monothérapie, et pour 4,9% les deux critères étaient présents.

#### 4.1.4. Efficacité du lévétiracétam en pratique réelle

Sur les 753 patients retenus pour l'analyse du suivi, 579 (76,9%) ont maintenu le lévétiracétam au moins 1 an, 122 (16,2%) ont arrêté le traitement en cours d'étude, 47 patients (6,2%) ont été perdus de vue et 5 (0,7%) sont décédés. Quarante et un patients ont été exclus de l'analyse (patients sans consultations de suivi ou patients perdus de vue sans date de dernière nouvelle).

Concernant le maintien sous lévétiracétam pendant l'année suivant l'instauration sans ajout d'un autre antiépileptique (critère de jugement principal), le taux de maintien à un an était globalement de 72,5% (IC95% = [69,1 ; 75,6]).

L'analyse multivariée ajustée sur la vague d'inclusion, la spécialité du médecin et l'âge des patients, montre que l'arrêt du lévétiracétam ou l'ajout d'un autre antiépileptique était plus fréquent chez les femmes (RR = 1,4 IC95% = [1,1 ; 1,9] p=0,02) et quand le nombre de médicaments antiépileptiques prescrits était important avant l'instauration du lévétiracétam (RR = 1,5 IC95% = [1,1 ; 2,1] p<0,01). De plus, comparativement aux sujets qui présentaient entre 0 et 6 crises au cours des 6 mois précédant l'instauration du lévétiracétam, les patients présentant plus de 48 crises arrêtaient ou ajoutaient un autre antiépileptique deux fois plus fréquemment (RR = 2,0 IC95% = [1,3 ; 3,0] p<0,01).

Concernant le maintien sous lévétiracétam pendant l'année suivant l'instauration quelles que soient les modifications des autres antiépileptiques (critère de jugement secondaire), le taux de maintien à un an était globalement de 83,5% (IC95% = [80,5 ; 86,0]).

Environ 16% des patients (122/753) ont arrêté le lévétiracétam au cours du suivi. Le délai médian entre le début et l'arrêt du traitement était de 4,6 mois.

Les arrêts de traitement étaient motivés principalement par une mauvaise tolérance (54,9%) et une efficacité insuffisante (47,5%). Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement étaient des troubles comportementaux ou psychologiques (32,8%), une fatigue ou une somnolence (32,8%), des troubles neurologiques (13,4%) et des céphalées (7,5%), des troubles digestifs (6,0%), des troubles cutanés (6,0%) et des pancytopenies (1,5%). Parmi eux, 6 effets indésirables ont été rapportés comme graves.

Parmi les 579 patients ayant été traités et suivis au moins 1 an, 46,8% des patients n'ont eu aucune crise au cours des 6 derniers mois avant le bilan de fin d'étude, 16,9% ont présenté entre 2 et 4 crises, 16,6% ont présenté plus de 10 crises et 10,9% entre 5 et 10 crises.

Le taux de passage en monothérapie à un an avec le lévétiracétam avec maintien de cette monothérapie, sans aucun ajout d'un autre antiépileptique sur toute la durée du suivi était de 9,0% (IC95% = [6,8 ; 12,0]). Ainsi, 44 patients (dont la majorité était traité en bithérapie au moment de l'inclusion) ont pu passer en monothérapie.

Le taux de réduction thérapeutique à un an défini comme l'arrêt maintenu jusque la fin du suivi de tout autre traitement antiépileptique présent depuis le début du suivi était de 21,0% (IC95% = [17,6 ; 24,9]). Ainsi, 106 patients ont pu arrêter un autre antiépileptique.

La proportion de patients répondeurs à un an (défini comme tout patient ayant par une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises entre la période de 6 mois précédant l'instauration du traitement et la période de 6 mois précédant la fin du suivi) est de **55,5% dans la population totale** (794 patients) et de 78,0% dans la population de patients suivis au moins un an et pour lesquels le nombre de crises au cours des 6 mois précédant l'instauration ou le bilan de fin d'étude était renseignée et pour lesquels le nombre de crises au cours des 6 mois précédant l'instauration était supérieur ou égal à un (541 patients).

Au total, 12,6% des patients ont été hospitalisés au cours des 12 mois de suivi. Aucune évolution du nombre de jours d'hospitalisation n'a été constatée pour 62,9% des patients au cours de 6 derniers mois avant le bilan de fin d'étude comparativement aux 6 mois avant l'inclusion. A noter que pour 26,3% des patients, il a été constaté une réduction du nombre de jours d'hospitalisation d'au moins 50%.

Au bilan de fin d'étude, selon l'échelle CGI<sup>6</sup>-évolution, 73,1% des patients étaient considérés par le neurologue comme fortement ou très fortement améliorés.

#### **4.2. Etude réalisée auprès de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (SNIIR-AM<sup>7</sup>)**

Cette étude devait initialement être réalisée à partir des données extraites de la base ERASME<sup>8</sup> du Régime général de la CNAM-TS<sup>9</sup> mais, face aux difficultés d'obtention de ces données, elle a été finalement conduite à partir des données extraites de l'échantillon généraliste de bénéficiaires issu au 1/97<sup>ème</sup> du SNIIR-AM.

Les résultats présentés ci-dessous et extraits du rapport final portent sur l'analyse finale des données des patients inclus durant les deux périodes d'inclusion qui ont été regroupées.

A partir d'hypothèses de posologie (1000mg/jour ou 1500mg/jour) et de la dose cumulée de lévétiracétam pour chaque remboursement, une période de couverture théorique sous lévétiracétam a été déterminée.

La date de 1<sup>ère</sup> fin de couverture était établie en tenant compte de la date de couverture théorique sous lévétiracétam et d'une période limitée de non couverture autorisée (60 ou 90 jours).

Pour chaque patient, la durée de maintien du traitement a été estimée comme la différence entre la date de 1<sup>ère</sup> fin de couverture entraînant un arrêt de remboursement et la date de 1<sup>er</sup> remboursement de lévétiracétam.

##### **4.2.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Au total, 199 patients âgés de plus de 16 ans ayant eu un 1<sup>er</sup> remboursement de lévétiracétam entre le 1<sup>er</sup> juillet 2004 et le 31 août 2006 ont été inclus.

Parmi ceux-ci, 55,3% avait reçu une prescription par des praticiens salariés dans un établissement public, 35,7% des spécialistes libéraux et 9% par des médecins généralistes libéraux.

Le sex-ratio (H/F) des patients inclus est de 0,79. La moyenne d'âge est de 45,2 ans.

Au cours de l'année précédant l'instauration du traitement par lévétiracétam, 35,7% des patients recevaient une monothérapie, 28,1% une bithérapie, 12,6% au moins 3 médicaments différents et 19,6% aucun médicament.

##### **4.2.2. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique**

Le lévétiracétam était prescrit en monothérapie (aucun traitement antiépileptique remboursé au cours du mois précédent et du mois suivant l'instauration du lévétiracétam) chez 17,6% des patients, en bithérapie chez 45,7% des patients, en trithérapie chez 25,1% des patients et quadrithérapie ou plus chez 11,6% d'entre-eux. Les médicaments les plus souvent associés étaient les dérivés de l'acide valproïque (35,7%), des dérivés de carboxamide (26,6%), des dérivés de la benzodiazépine (18,6%), des barbituriques (16,6%), des dérivés de l'hydantoïne (8,0%) et/ou d'autres antiépileptiques (36,7%).

##### **4.2.3. Efficacité du lévétiracétam en pratique réelle**

Sur les 199 patients inclus dans la cohorte et sous les hypothèses d'une période de non couverture de 60 jours et d'une posologie quotidienne de 1500mg/jour (DDD<sup>10</sup> définie par l'OMS et posologie médiane retrouvée dans l'étude réalisée auprès des neurologues), 90 (45,2%) ont eu un remboursement de lévétiracétam pendant au moins 1 an et 107 (53,8%) ont arrêté de recevoir un remboursement.

<sup>6</sup> CGI = Clinical Global Impression

<sup>7</sup> SNIIR-AM = Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

<sup>8</sup> ERASME = Extraction, recherches et analyses pour un suivi médico-économique

<sup>9</sup> CNAM-TS = Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

<sup>10</sup> DDD= Defined Daily Dose

Concernant le maintien sous lévétiracétam pendant l'année suivant l'instauration sans ajout d'un autre antiépileptique (critère de jugement principal) et selon les mêmes hypothèses, le taux de maintien à un an était globalement de 46,1% (IC95% = [39,0 ; 52,9]). Elle est de 54,2% (IC95% = [47,0 ; 60,8]) sous l'hypothèse d'un d'une période de non couverture de 90 jours et d'une DDD de 1500 mg/jour. Pour une DDD de 1000 mg/jour et une période de non couverture de 60 jours et de 90 jours, le taux de maintien à un an était de 49,4% (IC95% = [42,2 ; 56,1]) et de 55,5% (IC95% = [48,3 ; 62,1]) respectivement.

## 5. Conclusions

Les résultats de l'étude menée auprès des neurologues indiquent que :

- il existe un certain respect des modalités d'utilisation vis-à-vis des recommandations officielles de l'AMM au regard de la posologie initiale notamment mais avec une tendance à la prescription en monothérapie avant même l'extension d'indication du produit autorisée. Il est regretté l'absence d'éléments précis permettant de juger de la pertinence des indications.
- Le taux de maintien du lévétiracétam à un an, sans ajout d'un autre épileptique, est de 72,5%. Ces résultats paraissent compatibles avec ceux retrouvés dans d'autres études de cohortes observationnelles où les taux de maintien du lévétiracétam à un an retrouvés varient de 60 à 75%. Toutefois, il aurait été intéressant qu'une discussion plus étayée des résultats de l'étude au regard des données épidémiologiques disponibles et des données des essais cliniques menés soit réalisée par le laboratoire.
- Le taux de passage à un an en monothérapie au cours de l'année suivant l'instauration du lévétiracétam est de 9%.
- 106 patients (21%) ont arrêté un des antiépileptiques qu'ils recevaient au cours de l'année suivant l'instauration du lévétiracétam.
- la proportion de patients répondeurs (réponse au traitement définie par une réduction d'au moins 50% du nombre de crises entre les 6 mois précédant l'instauration et les 6 mois précédant la fin du suivi) est de 55,5%. Pour rappel, le taux de réponse à 12/14 semaines (réponse au traitement définie par une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises entre la période d'éligibilité et la période de traitement) était de 27,7%, 31,6% et 41,3% aux posologies respectives de 1000, 2000 et 3000mg/jour de lévétiracétam versus 12,6% pour le placebo (résultats poolés des trois études cliniques menées en association chez des patients atteints d'une épilepsie partielle). Dans l'étude N166, le taux de répondeurs au traitement (réponse au traitement définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques IIB par semaine) était de 58,3 %.
- environ 16% des patients (122/753) ont arrêté le lévétiracétam au cours du suivi dont 67 pour une mauvaise tolérance (54,9%) et 58 pour une efficacité insuffisante (47,5%). La proportion d'arrêts de traitement pour mauvaise tolérance n'a pas été mise en perspective des résultats des essais cliniques.

Les résultats de l'étude menée à partir de l'échantillon généraliste de bénéficiaires du SNIIR-AM, sont moins favorables. En effet, selon les différentes hypothèses, le taux de maintien du traitement à un an varie de 46,1 à 55,5%.

Au final, les résultats de l'étude menée auprès des neurologues corroborent ceux retrouvés dans d'autres études de cohortes observationnelles où les taux de maintien du lévétiracétam à un an retrouvés varient de 60 à 75%. Les données issues de l'échantillon généraliste de bénéficiaires mettent en évidence un taux de maintien à un an plus faible (de 46 à 56%). Il n'a pas été retrouvé de cause majeure susceptible d'expliquer cette différence toutefois les données issues de l'échantillon généraliste de bénéficiaires sont entachées par les hypothèses nécessaires à l'estimation de la durée de traitement à partir de dates de remboursement et par l'absence de précision sur les instaurations de traitement en milieu hospitalier qui résulte de la nature même de la base de données SNIIR-AM.

## ANNEXE II

<p>AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS FINAUX (février 2009) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION KEPPRA® (pédiatrie)</p>
--

**PROTOCOLE :** Etude EULEVp : Efficacité et Utilisation du Lévétiracétam En Vie réelle en pédiatrie  
**VERSION :** Rapport final (février 2009)  
**SPECIALITE :** Keppra®  
**LABORATOIRE :** **UCB Pharma**  
**DATE AVIS :** 02/04/2009

### 6. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La Commission de la Transparence dans son avis du 19/07/2006 a demandé l'extension à l'enfant de l'étude de suivi sur le long terme des patients traités par KEPPRA actuellement en cours chez l'adulte. Le libellé de la demande était le suivant :

« Cette étude doit permettre :

- de décrire les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, diagnostic épileptologique, pathologies associées...),
- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions...) et la stratégie thérapeutique,
- de confirmer l'efficacité de KEPPRA en pratique réelle sur des critères restant à définir par le comité scientifique. La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission ».

Le protocole de l'étude EULEVp : Efficacité et Utilisation du Lévétiracétam En Vie réelle en pédiatrie a été validé par le groupe ISP de la Commission de la Transparence le 06/02/2007 et correspond au protocole de l'étude EULEV déjà examiné et validé par le groupe ISP le 17/05/2005 et adapté à la population pédiatrique.

Le laboratoire a fourni un rapport final le 03/02/2009.

### 7. Résumé de l'étude proposée en réponse à la demande d'étude

Le laboratoire a mené une étude observationnelle réalisée à partir des données recueillies auprès d'un échantillon de neurologues et neuropédiatres hospitaliers et libéraux.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les patients âgés de moins de 16 ans débutant un traitement par lévétiracétam, les modalités de prescription et d'évaluer l'efficacité en situation réelle de traitement.

Une cohorte de patients nouvellement traités par lévétiracétam a été constituée et suivie pendant 1 an.

Pour cette étude, le critère de jugement principal a été le taux de maintien sous lévétiracétam pendant un an, sans ajout d'un autre antiépileptique. Ce critère est recueilli sur la base du déclaratif des neurologues et neuropédiatres participants.

L'étude a été proposée à tous neuropédiatres hospitaliers ou libéraux et à tous les neurologues identifiés la deuxième période d'inclusion de l'étude EULEV (adulte) comme prenant en charge des enfants épileptiques au cours des années 2006 et 2007.

Chaque neurologue/neuropédiatre ayant accepté de participer devait inclure tous les patients ayant débuté un traitement par le lévétiracétam dans les 6 mois précédents et répondant aux critères d'éligibilité. Les données étaient recueillies à chaque consultation, puis après un an d'étude ou en cas d'arrêt du traitement.

Les questionnaires à l'inclusion et de suivi de l'étude EULEV ont été adaptés à la situation en pédiatrie. Les adaptations portent notamment sur le recueil du type de scolarité, de handicap et d'invalidité, de

la description de l'épilepsie (Syndrome de Dravet, de West, de Lennox-Gastaut ...), de troubles psychiatriques associés tel que le syndrome autistique.

## 8. Commentaires méthodologiques

Lors de l'examen du protocole, la Commission de Transparence et son groupe de travail sur l'impact de santé publique avaient souligné l'intérêt d'une collaboration étroite établie avec la CNAM-TS dans le cadre de la demande d'étude chez l'enfant. Toutefois, la Commission regrette qu'une telle étude menée à partir de l'échantillon généraliste de bénéficiaires du SNIIR-AM n'ait pu être conduite en raison du faible nombre d'enfants tirés au sort.

Par ailleurs, le groupe ISP a considéré qu'une discussion plus étayée de la valeur représentative des populations incluses et des résultats de l'étude au regard des données épidémiologiques et des données des essais menés était nécessaire. Une analyse des résultats en fonction de la spécialité médicale (neurologues et neuropédiatres) aurait été intéressante.

## 9. Principaux résultats de l'étude

### 9.1. Etude réalisée auprès des neurologues

#### 9.1.1. Description des médecins

Sur un total de 1395 neurologues identifiés lors de la 2<sup>ème</sup> période d'EULEV (adulte) et de 156 neuropédiatres identifiés lors de leur participation au congrès de la Société Française de Neuropédiatrie contactés, 66 ont accepté de participer à l'étude et 36 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient). Le motif principal de non-participation rapporté par 78,3% (206/263) des neurologues ayant refusé de participer était qu'ils ne suivaient pas assez de patients épileptiques de moins de 16 ans.

Compte tenu des difficultés majeures de recrutement de l'étude, les neurologues qui avaient inclus des patients de moins de 16 ans au cours de la 2<sup>ème</sup> période d'inclusion de l'étude EULEV ont été intégrés à l'étude EULEVp.

Au total parmi l'ensemble des neurologues/neuropédiatres actifs (n=48), 35 exerçaient en milieu hospitalier, 9 en milieu libéral et 4 avaient une activité mixte.

En considérant l'ensemble des neurologues contactés, le taux de participation a été de 4,3%. Le nombre moyen de patients inclus par neurologue était de 3,3 avec un minimum de 1 et un maximum de 18.

#### 9.1.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Compte tenu des difficultés majeures de recrutement de l'étude et des caractéristiques proches des patients d'EULEVp et d'EULEV vague 2, les données issues de ces deux cohortes ont été poolées pour l'analyse des données des enfants de moins de 16 ans.

Au total, les 48 médecins actifs ont inclus 156 patients (250 étaient initialement prévus).

Parmi eux, 147 (94,2%) avaient des données complètes concernant le critère d'évaluation principal (taux de maintien du traitement à un an).

Malgré le fait que les inclusions attendues ne soient pas atteintes, la précision obtenue reste satisfaisante.

Le sex-ratio (H/F) des patients inclus est de 0,97. L'âge moyen est de 9,2 ans.

Les enfants évoluaient dans un établissement scolaire spécialisé pour 35,3% d'entre eux. Un handicap ou une invalidité a été rapporté pour 51,9% des patients inclus.

Près de 45% des patients étaient suivis depuis 1 à 5 ans par le neurologue participant et 20,5% depuis plus de 5 ans.

Pour 84,6% des patients, la prise en charge était hospitalière et conjointe avec un généraliste dans 55,1% des cas.

L'âge médian au diagnostic d'épilepsie était de 3 ans. La majorité des patients (61,5%) présentait une épilepsie partielle et 10,9% un syndrome épileptique identifié dont 7 étaient atteints d'un syndrome de West, 7 d'un d'épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, 2 d'un syndrome des pointes-ondes continues du sommeil et 1 d'un syndrome de Dravet.

Selon la classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (1989), les patients se répartissaient de la manière suivante :

- 30,1% avaient une épilepsie et un syndrome épileptique partiels symptomatiques ;
- 26,3% une épilepsie et un syndrome épileptique partiels cryptogénétiques ;
- 12,8% une épilepsie et un syndrome épileptique généralisés symptomatiques ou cryptogénétiques ;
- 12,2% une épilepsie et un syndrome épileptique généralisés idiopathiques ;
- 9,0% une épilepsie et un syndrome épileptique partiels idiopathiques ;
- 7,7% une épilepsie et un syndrome épileptique généralisés symptomatiques.

L'étiologie était précisée pour 48,1% des patients : le plus souvent malformative (45,3%), vasculaire (20,0%), infectieuse (14,7%), ou génétique (12,0%).

Au cours des 6 mois précédant l'instauration :

- 93,0% des patients avaient eu au moins une crise (le nombre médian de crise était de 28) ;
- 30,9% avaient eu au moins une généralisation secondaire ;
- 6,4% avaient présenté au moins un état de mal épileptique.

Selon l'échelle de la CGI<sup>11</sup>, 90,4% des patients étaient « modérément malades » à « parmi les patients les plus malades ». Parmi eux, 23,1% étaient jugés gravement malades au moment de l'instauration.

Lors de l'instauration du lévétiracétam, 51,9% des patients présentaient au moins une autre pathologie associée. Il s'agissait le plus souvent d'un retard mental pour 91,4% d'entre eux et/ou d'un déficit moteur pour 50,6% d'entre eux.

Des troubles psychiatriques associés ont été rapportés pour 28,2% des patients.

L'âge médian au premier traitement antiépileptique était de 4 ans.

Avant l'instauration du traitement par lévétiracétam, 28,8% des patients recevaient une monothérapie, 21,2% une bithérapie, 39,8% au moins 3 médicaments différents et 10,3% aucun médicament. Près de 7% des enfants n'avaient jamais eu (vie entière) de traitement par antiépileptique avant d'initier un traitement par lévétiracétam.

#### 9.1.3. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique

Les motifs de mise sous lévétiracétam sont liés principalement à une efficacité insuffisante du traitement précédent (88,5%) et une mauvaise tolérance des traitements antérieurs (14,7%).

Lors de l'instauration, la posologie initiale était de 500 mg/jour (médiane) pour les enfants de moins d'un an et pour les enfants d'âge compris entre 1 et moins de 5 ans, de 750 mg/jour pour les enfants de 5 à 12 ans et de 1000 mg/jour pour les patients de plus de 12 ans, ce qui correspond majoritairement à la posologie initiale recommandée chez l'enfant sauf pour les enfants de moins de 5 ans où les posologies prescrites semblent plus élevées que celles recommandées. Toutefois, la non collecte du poids des enfants et le faible nombre de patients de moins de 5 ans suivis (n=36) sont des facteurs limitant l'interprétation de ces résultats.

La forme galénique prescrite à l'instauration était le comprimé pour 75% des patients et le sirop pour 21,8%. Plus de trois quart des instaurations (81,4%) avaient été réalisées en milieu hospitalier.

Le lévétiracétam était prescrit en monothérapie chez 19,9% des patients, en bithérapie chez 34,6% des patients, en trithérapie chez 31,4% des patients et quadrithérapie ou plus chez 14,1% d'entre-eux.

Les médicaments les plus souvent associés étaient les dérivés de l'acide valproïque (34,6%), des benzodiazépines (32,1%), les dérivés de carboxamide (19,2%), les dérivés du succinimide (4,5%), des barbituriques (2,6%), des dérivés de l'hydantoïne (1,3%) et/ou d'autres antiépileptiques (38,5%).

Les molécules les plus co-prescrites étaient l'acide valproïque, la lamotrigine, le clobazam et le topiramate.

Un psychotrope était associé chez 10 des patients : antipsychotique (5 cas), psychostimulant et nootropiques (2 cas), antidépresseur (1 cas), hypnotique ou sédatif (1 cas), non renseignée (2 cas).

---

<sup>11</sup> CGI = Clinical Global Impression

Chez les patients ayant maintenu le lévétiracétam au moins 1 an et à la date des dernières informations disponibles, la posologie médiane du lévétiracétam était de 1000 mg/jour pour les patients en monothérapie, en trithérapie et en quadrithérapie ou plus, et de 1400 mg/jour pour les patients en bithérapie.

Chez les patients ayant arrêté le lévétiracétam au cours du suivi, la posologie quotidienne médiane était de 1500 mg pour les patients en monothérapie, de 1000 mg pour les patients en bithérapie, de 750 mg pour les patients en trithérapie et de 337,5 mg pour les patients en quadrithérapie ou plus.

L'évaluation des prescriptions « hors AMM » n'était pas un des objectifs de l'étude et les questionnaires n'avaient pas été prévus à cet effet. Toutefois, il est à noter que pour 24,4% des patients les prescriptions étaient effectuées chez des patients dont les crises étaient non partielles, pour 19,9% le lévétiracétam était prescrit en monothérapie, pour 3,8% la prescription a été effectuée chez des patients d'âge inférieur à 4 ans et pour 10,3% au moins deux de ces trois critères étaient présents.

#### 9.1.4. Efficacité du lévétiracétam en pratique réelle

Sur les 156 patients inclus dans la cohorte, 69,4% ont maintenu le lévétiracétam au moins 1 an, 29,3% ont arrêté le traitement en cours d'étude, 1,4% ont été perdus de vue. Neuf patients, dont un décédé, ont été exclus de l'analyse (patients sans consultations de suivi ou patients perdus de vue ou décédé sans date de dernières informations disponibles).

Concernant le maintien sous lévétiracétam pendant l'année suivant l'instauration sans ajout d'un autre antiépileptique (critère de jugement principal), le taux de maintien à un an était globalement de 57,1% (IC95% = [48,5 ; 64,7]).

L'analyse multivariée ajustée sur le sexe et l'âge des patients et sur la spécialité du médecin, montre que comparativement aux sujets qui présentaient entre 0 et 12 crises au cours des 6 mois précédant l'instauration du lévétiracétam, les patients présentant plus de 72 crises arrêtaient ou ajoutaient un autre antiépileptique trois fois plus fréquemment (RR = 3,5 IC95% = [1,7 ; 7,0] p<0,001).

Concernant le maintien sous lévétiracétam pendant l'année suivant l'instauration quelles que soient les modifications des autres antiépileptiques (critère de jugement secondaire), le taux de maintien à un an était globalement de 72,0% (IC95% = [63,8 ; 78,7]).

Environ 29,3% des patients ont arrêté le lévétiracétam au cours du suivi. Le délai médian entre le début et l'arrêt du traitement était d'environ 4 mois.

Les arrêts de traitement étaient motivés principalement par une efficacité insuffisante (32/43) et une mauvaise tolérance (16/43). Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ayant conduit à un arrêt du traitement étaient des troubles comportementaux ou psychologiques (7 cas), une fatigue ou une somnolence (5 cas), des troubles neurologiques (2 cas) et troubles digestifs (2 cas). Parmi eux, 1 patient a présenté un effet indésirable grave ayant conduit à une hospitalisation.

Parmi les 102 patients ayant été traités et suivis au moins 1 an, 32,4% des patients n'ont eu aucune crise au cours des 6 derniers mois avant le bilan de fin d'étude, 35,3% ont présenté plus de 10 crises, 13,7% ont présenté entre 5 et 10 crises et 7,8% entre 2 et 4 crises.

Le taux de passage en monothérapie à un an avec le lévétiracétam avec maintien de cette monothérapie, sans aucun ajout d'un autre antiépileptique sur toute la durée du suivi était de 9,3% (IC95%= [4,7 ; 17,8]). Ainsi, 8 patients (dont la majorité était traitée en bithérapie au moment de l'inclusion) sont passés en monothérapie.

Le taux de réduction thérapeutique à un an défini comme l'arrêt maintenu jusque la fin du suivi de tout autre traitement antiépileptique présent depuis le début du suivi était de 39,7% (IC95%= [29,3 ; 52,4]). Ainsi, 31 patients ont pu arrêter un autre antiépileptique dont la majorité (14/31) étaient initialement traités en trithérapie et en quadrithérapie ou plus (10/31).

La proportion de patients répondeurs à un an (défini comme tout patient ayant par une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises entre la période de 6 mois précédant l'instauration du traitement et la période de 6 mois précédant la fin du suivi) est de **41,0% dans la population totale** (156 patients) et de 68,5% dans la population de patients suivis au moins un an et pour lesquels le nombre de crises au cours des 6 mois précédant l'instauration ou le bilan de fin d'étude était

renseignée et pour lesquels le nombre de crises au cours des 6 mois précédant l'instauration était supérieur ou égal à un (89 patients).

Au total, 21,6% des patients ont été hospitalisés au cours des 12 mois de suivi. Aucune évolution du nombre de jours d'hospitalisation n'a été constatée pour 45,1% des patients au cours de 6 derniers mois avant le bilan de fin d'étude comparativement aux 6 mois avant l'inclusion. A noter que pour 34,3% des patients, il a été constaté une réduction du nombre de jours d'hospitalisation d'au moins 50%.

Au bilan de fin d'étude, selon l'échelle CGI-évolution, 62,8% des patients étaient considérés par le neurologue comme fortement ou très fortement améliorés.

## **9.2. Etude réalisée auprès de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (SNIIR-AM)**

Cette étude devait initialement être réalisée à partir des données extraites de l'échantillon généralistes de bénéficiaires du SNIIR-AM. Toutefois, compte-tenu du faible nombre d'enfants tirés au sort (15 patients âgés de moins de 16 ans), aucune analyse n'a pu être conduite.

## **10. Conclusions**

Les résultats de l'étude menée auprès des neuropédiatres et neurologues et portant sur un nombre limité de patients (n=156 au total), indiquent que :

- une part non négligeable de prescriptions est réalisée en monothérapie (19,9%) en l'absence d'indication en monothérapie chez les moins de 16 ans.
- il existe, malgré tout, un certain respect des modalités d'utilisation vis-à-vis des recommandations officielles de l'AMM au regard de la posologie initiale notamment. Il est cependant regretté l'absence d'analyse des posologies de fin d'étude en fonction de l'âge (ou poids) des patients et l'absence d'éléments précis permettant de juger de la pertinence des indications.
- Le taux de maintien du lévétiracétam à un an, sans ajout d'un autre épileptique, est de 57,1%. Ces résultats seraient compatibles, selon le conseil scientifique de l'étude, avec ceux retrouvés dans d'autres études de cohortes observationnelles où les taux de maintien du lévétiracétam à un an retrouvés varient de 46 à 81% (données non présentées). Toutefois, il aurait été intéressant qu'une discussion plus étayée des résultats de l'étude au regard des données épidémiologiques disponibles et des données des essais cliniques menés soit réalisée par le laboratoire.
- 31 patients ont pu arrêter un autre antiépileptique au cours de l'année suivant l'instauration du lévétiracétam.
- la proportion de patients répondeurs (définis par une réduction d'au moins 50% du nombre de crises entre les 6 mois précédant l'instauration et les 6 mois précédant la fin du suivi) est de 41,0%. Pour rappel, le taux de répondeurs (définis par une réduction d'au moins 50% du nombre de crises hebdomadaires par rapport à l'état initial) à 16 semaines était de 45% dans l'étude clinique N159.
- environ 29,3% des patients ont arrêté le lévétiracétam au cours du suivi dont 32 pour une efficacité insuffisante et 16 pour une mauvaise tolérance. La proportion d'arrêts de traitement pour mauvaise tolérance n'a pas été mise en perspective des résultats des essais cliniques.

Il est, par ailleurs, fortement regretté qu'une étude à partir de l'échantillon généraliste de bénéficiaires du SNIIR-AM, n'ait pu être conduite, comme chez l'adulte, par le laboratoire afin de corroborer les résultats de celle-ci, ceci en raison du faible nombre de données de remboursement disponibles chez l'enfant.

Au final, les résultats de l'étude menée auprès des neurologues corroborent ceux retrouvés dans d'autres études de cohortes observationnelles où les taux de maintien du lévétiracétam à un an retrouvés varient de 46 à 81%. La proportion non négligeable de prescription en monothérapie chez l'enfant de moins de 16 ans est à noter malgré l'absence d'indication.