

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Lévétiracétam

KEPPRA 100 mg/mL,

solution buvable

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Epilepsie
- Enfant (< 4 ans) et nourrisson (≥ 6 mois)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire uniquement chez le nourrisson et le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans présentant une épilepsie.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM.

Pas de progrès de la nouvelle présentation disposant d'une seringue graduée de 5 mL par rapport aux présentations disposant d'une seringue graduée de 1 mL et 3 mL déjà disponibles.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 1 mL et 3 mL. Cette nouvelle présentation qui dispose d'une seringue graduée de 5 mL est destinée à remplacer la présentation existante avec une seringue graduée de 3 mL dans le cadre d'une mise en conformité avec le règlement européen (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et d'une harmonisation des dispositifs d'administration disponibles pour les spécialités du laboratoire KEPPRA (lévétiracétam) est un médicament à marge thérapeutique étroite. Pour rappel : – Dans son avis d'extension d'indication pédiatrique du 16/06/2010¹, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (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 (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable avec seringue graduée de 10 mL chez l'enfant âgé de plus de 4 ans dans cette indication. La Commission avait cependant regretté la graduation en mL de la seringue doseuse, recommandée par l'<i>European Medicines Agency</i> (EMA), qui oblige à des calculs de conversion et expose à des erreurs de doses, – Dans son avis de renouvellement d'inscription du 17/04/2013², la Commission a considéré que le SMR des spécialités KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 1 mL et 3 mL restait important en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « KEPPRA (lévétiracétam) est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ». Périmètre de l'indication concerné par la demande : « en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez le nourrisson et le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans présentant une épilepsie ». Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentation concernée	Lévétiracétam (N03AX14) KEPPRA 100 mg/mL, solution buvable – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 150 mL avec seringue doseuse de 5 mL (CIP : 34009 303 058 9 8)

¹ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité KEPPRA (lévétiracétam) du 16/06/2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/keppra_-_ct-8027.pdf (consulté en ligne le 15/04/2025).

² Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité KEPPRA (lévétiracétam) du 17/04/2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12792_KEPPRA_avis1_RI_CT12789.pdf (consulté en ligne le 27/03/2025).

Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	UCB PHARMA S.A.
AMM (autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 03/03/2003 Date du dernier rectificatif : 12/12/2024 (seringue graduée de 5 mL) Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non
Autres indications de l'AMM	« KEPPRA (lévétiracétam) est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. KEPPRA (lévétiracétam) 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 ; – 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. »
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 16 juillet 2025.

2. Complément d'informations

➔ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (rectificatif en date du 12/12/2024) :

- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout de mises en garde relatives aux comportements anormaux et agressifs, à l'aggravation des crises convulsives et à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme,
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement : ajout de précision sur la conduite à tenir chez les femmes en âge de procréer en termes de suivi médical et thérapeutique,
- 4.8. Effets indésirables : description de réactions d'hypersensibilité multiviscérale et d'encéphalopathie et, ajout des effets indésirables suivants : idées délirantes, trouble obsessionnel compulsif, trouble de la marche, encéphalopathie, aggravation des crises convulsives, syndrome malin des neuroleptiques et allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Pour plus de précision, se référer au RCP.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour la spécialité BRIVIACT (brivaracétam) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14/12/2022³), à l'exception des spécialités FYCOMPA (pérampanel), TRILEPTAL (oxcarbazépine), ZONEGRAN (zonisamide) et URBANYL (clobazam), et incluant la spécialité BRIVIACT (brivaracétam) elle-même.

3.2 Service Médical Rendu

- ➔ La répétition des crises d'épilepsie peut avoir des conséquences directes à type de traumatisme grave, peut entraîner à moyen et à long terme des troubles psychologiques et une altération marquée de la qualité de vie, et peut avoir des conséquences délétères sur l'insertion scolaire et socioprofessionnelle des patients. Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales, et peuvent engendrer des troubles neuropsychologiques et neurodéveloppementaux parfois sévères.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire uniquement chez le nourrisson et le jeune enfant à partir de 6 mois à moins de 4 ans présentant une épilepsie,
 - non établi dans les autres situations cliniques de l'AMM.
- ➔ KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL est une option thérapeutique dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, lorsqu'une association est nécessaire, chez le nourrisson et le jeune enfant à partir de 6 mois à moins de 4 ans présentant une épilepsie,
Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement, KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL n'a en revanche pas de place dans une telle situation.

➔ Intérêt de santé publique

KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL, est :

³ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité BRIVIACT (brivaracétam) du 14/12/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20014_BRIVIACT_pediatrique_adolescent_enfant_PIS_EI_AvisDef_CT20014.pdf (consulté en ligne le 03/04/2025).

- important en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire uniquement chez le nourrisson et le jeune enfant à partir de 6 mois à moins de 4 ans présentant une épilepsie,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription de KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

3.4 Population cible

L'introduction de KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL dans la stratégie thérapeutique en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire uniquement chez le nourrisson et le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans n'est pas de nature à modifier la population cible.

3.5 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Concernant le conditionnement de KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/mL, solution buvable en flacon de 150 mL avec seringue graduée de 5 mL, bien qu'adapté aux jeunes enfants de moins de 4 ans et aux nourrissons de plus de 6 mois, la Commission renouvelle son regret que le dispositif d'administration en seringue soit gradué en mL alors que la posologie est exprimée en mg, nécessitant une conversion (de mg en mL) et favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg.

La Commission souligne de plus l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration de KEPPRA (lévétiracétam) sous forme de solution buvable, comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant et du nourrisson. A noter que l'EMA a émis des recommandations

pour assurer la sécurité d'emploi et limiter le risque d'erreur médicamenteuse avec KEPPRA (lévétiracétam) en solution buvable en 2016⁴ et a publié une lettre d'information à destination des professionnels de santé en 2024⁵ afin d'avertir du risque d'erreur médicamenteuse résultant du changement du volume de la seringue graduée (de 3 à 5 mL).

Aussi, aucune harmonisation des dispositifs d'administration pour les spécialités génériques à base de lévétiracétam en solution buvable qui disposent d'une seringue doseuse de 3 mL n'est prévue à ce jour.

⁴ EMA. EMA recommends measures to ensure safe use of Keppra oral solution. 2016. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/keppra-ema-recommends-measures-ensure-safe-use-oral-solution_en.pdf (consulté en ligne le 15/04/2025).

⁵ EMA. Levetiracetam (Keppra and Levetiracetam UCB) oral solution (150 mL bottle for children aged 6 months to 4 years): risk of medication error due to change of dosing syringe. 2024. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-levetiracetam-keppra-levetiracetam-ucb-oral-solution-150ml-bottle-children-aged-6-months-4-years-risk-medication-error-due-change-dosing-syringe_en.pdf (consulté en ligne le 28/04/2025).