

AVIS DE LA COMMISSION

7 février 2001

KEPPRA 250, 500 et 1000mg comprimé pelliculé
Boîte de 60

Lévétiracétam

Laboratoires UCB Pharma

Liste 1

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif : Lévétiracétam

Originalité : Nouveau principe actif. Le lévétiracétam est un dérivé de la pyrrolidone chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes mais apparenté au piracétam.

Propriétés pharmacodynamiques : Antiépileptique.

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas connu, mais il ne semble pas lié aux mécanismes d'action des produits existants.

Propriétés pharmacocinétiques :

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

La biodisponibilité orale absolue est proche de 100%.

Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra et interindividuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après une administration répétée. Les taux plasmatiques du produit peuvent être prédits à partir de la dose orale exprimée en mg/kg de poids corporel. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller les taux plasmatiques du lévétiracétam.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 3 heures après la prise.

L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours de d'un schéma d'administration biquotidienne. Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7l/kg, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme. La liaison du lévétiracétam ou de son métabolite principal aux protéines plasmatiques est faible (<10%)

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique principale (24% de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique. La production du métabolite principal est indépendante des isoformes du cytochromes P450 hépatique.

Une éventuelle interaction de KEPPRA avec d'autres molécules ou vice et versa est peu probable.

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7 ± 1 heures et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La voie principale d'élimination est urinaire, représentant environ 95% de la dose.

Indications thérapeutiques :

KEPPRA est indiqué chez le patient épileptique en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Posologie :

Voie orale. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16ans

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

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

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation du lévétiracétam chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16ans.

Pour le sujet âgé et l'insuffisant rénal, la posologie quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale. (Cf. 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit)

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N	:	Système nerveux
O3	:	Antiépileptiques
A	:	Antiépileptiques
X	:	Autres Antiépileptiques

Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système Nerveux central
C6	:	Convulsions / épilepsie
P3	:	Antiépileptiques actifs sur les épilepsies partielles
P3-2	:	Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les antiépileptiques.

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

GABITRIL (tiagabine)
SABRIL (vigabatrin)
LAMICTAL* (lamotrigine)
NEURONTIN *(gabapentine)
EPITOMAX (topiramate)

*également indiqué en monothérapie de première intention dans les crises partielles.

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
LAMICTAL
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies interindividuelles et intraindividuelles au cours de la maladie.
- le dernier inscrit :
NEURONTIN 600et 800mg

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité du lévétiracétam, en association à un antiépileptique de première intention chez des patients présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante, a été démontrée sur 3 essais versus placebo, menés sur environ 900 patients sur une durée de 12 à 14 semaines.

Le critère de jugement principal est le pourcentage médian de réduction de la fréquence hebdomadaire des crises par rapport à la fréquence initiale. Dans les trois études, le KEPPRA a réduit significativement cette fréquence par rapport au placebo.

Des critères de jugement secondaires ont été évalués et notamment le pourcentage :

- de patient répondeur : patient dont la fréquence des crises a diminué d'au moins 50% par rapport à la fréquence observée en période d'éligibilité.
- de patient libre de crise.

Sur ces deux critères, les résultats « poolés » des trois études montrent :

- un taux de patients répondeurs 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.
- 6,3% des patients libres de crises pendant la période d'évaluation sous lévétiracétam versus 0,4% pour les patients recevant le placebo (correspondant à 32 patients sur 509 traités par lévétiracétam au cours des 3 essais) .

Le profil de tolérance du lévétiracétam apparaît particulièrement favorable. L'incidence globale des effets indésirables sous KEPPRA est comparable à celle du placebo. Il faut cependant noter que les effets indésirables neurologiques sont plus fréquents sous KEPPRA.

D'autre part, le profil pharmacocinétique du produit n'influence les taux plasmatiques des médicaments associés.

Aucun essai comparatif versus un antiépileptique utilisé en association de seconde intention dans les épilepsies pharmacorésistantes n'est versé au dossier.

Service médical rendu

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

Le rapport efficacité/effets indésirables du lévétiracétam est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Des alternatives médicamenteuses existent.

Le niveau de SMR de KEPPRA est important.

Amélioration du service médical rendu

La Commission ne dispose que de données versus placebo.

Du fait de son profil pharmacocinétique et de la bonne tolérance du lévétiracétam, 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.

Stratégie thérapeutique recommandée

KEPPRA est recommandé dans le traitement des épilepsies partielles avec ou non généralisation secondaire de l'adulte de plus de 16ans, en complément d'un traitement de première intention, lorsque celui-ci s'est révélé insuffisamment efficace.

Population cible :

La population cible de KEPPRA est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de patients épileptiques de l'ordre de 350 000 à 400 000
- une fréquence des crises partielles de 60%
- une efficacité insuffisante de la monothérapie dans environ 20 à 30% des cas

La population cible de KEPPRA serait donc comprise entre 42 000 et 72 000 patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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.

Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 60 est adapté aux posologies préconisées par l'AMM.

Taux de remboursement : 65%