



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19/07/2006

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

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

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

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

KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Flacon 5 ml, boîte de 10 flacons (CIP : 375 893-8)

Laboratoires UCB SA

lévétiracetam
liste I

Dates des AMM :

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

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

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

Date du rectificatif d'AMM :

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

Motif de la demande :

KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés : *Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication "chez l'enfant à partir de 4 ans"*.

KEPPRA 100 mg/ml solution buvable : *Inscription Sécurité Sociale et Collectivités*

KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion : *Inscription Collectivités*.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lévétiracetam

1.2. Originalité

Sans objet

1.3. Indication

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

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

1.4. Posologie

La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

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

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

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

Adulte (≥ 18 ans) et adolescent (de 12 à 17 ans) de 50 kg ou plus :

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

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

Sujet âgé (65 ans et plus) :

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

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

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

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

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

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

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent

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

⁽¹⁾ chez l'enfant de 20 kg ou moins, démarrer le traitement de préférence avec KEPPRA 100 mg/ml solution orale

⁽²⁾ la posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte

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

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

Chez l'enfant de moins de 4 ans, KEPPRA n'est pas recommandé en raison de données insuffisantes sur l'efficacité et la sécurité.

Chez l'insuffisant rénal, la dose de lévétiracetam doit être adaptée à la fonction rénale (cf RCP).

Chez l'insuffisant hépatique, un ajustement de la dose est recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTEME NERVEUX
N03 : ANTIEPILEPTIQUES
N03A : ANTIEPILEPTIQUES
N03AX : AUTRES ANTIEPILEPTIQUES
N03AX14 : Lévétiracetam

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antiépileptiques indiqués chez l'enfant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire :

Uniquement en association à d'autres antiépileptiques :

- Gabapentine - NEURONTIN et ses génériques 600 mg, 800 mg, comprimés pelliculés et NEURONTIN 100 mg, gélule (chez l'enfant à partir de 3 ans)
- Tiagabine - GABITRIL 5 mg, 10 mg, et 15 mg, comprimés pelliculés sécables (chez l'adolescent de plus de 12 ans)

- Lamotrigine - LAMICTAL et ses génériques, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimés dispersibles ou à croquer et LAMICTAL 2 mg, comprimé dispersible (chez l'enfant à partir de 2 ans)

Spécialité existant sous forme buvable :

- Vigabatrin - SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé et SABRIL 500 mg, granulés pour solution buvable (chez le nourrisson et l'enfant uniquement en dernier recours)

En monothérapie de première ou de seconde intention et en association :

- Phénobarbital - GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés (chez le nourrisson et l'enfant)
- Phénitoïne - DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson et l'enfant)
- Primidone - MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson et l'enfant)
- Topiramate - EPITOMAX 50 mg, 100 mg, et 200 mg, comprimés pelliculés (uniquement en seconde intention chez l'enfant à partir de 2 ans)

Spécialités existant sous formes buvables :

- Carbamazépine - TEGRETOL 100 mg/5 ml, suspension buvable, TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable et TEGRETOL LP 200 mg et 400 mg, comprimé pelliculé (chez le nourrisson et l'enfant)
- Acide valproïque - DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable et DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP (chez le nourrisson et l'enfant)
- Oxcarbazépine - TRILEPTAL 150 mg, 300 mg, 600 mg, comprimés pelliculés et TRILEPTAL 60 mg/ml, suspension buvable (chez l'enfant à partir de 6 ans)

Formes injectables :

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

KEPPRA, formes orales :

Les données fournies par le laboratoire comportent des études réalisées chez l'enfant :

- 2 études de pharmacocinétique, non détaillées dans la suite de l'avis,
- 1 étude de phase III comparant lévétiracétam et placebo (N159),
- 1 étude de tolérance à long terme.

KEPPRA, forme injectable :

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance chez l'enfant n'a été fournie.

3.1. Efficacité

Etude N159^{1,2,3}

Cette étude randomisée versus placebo, en double aveugle, de phase III, a évalué l'efficacité et la tolérance du lévétiracétam utilisé en association à moins de 2 antiépileptiques dans le traitement des épilepsies partielles non contrôlées de l'enfant âgé de 4 à 16 ans.

Schéma de l'étude

La durée de l'étude a été de 28 semaines.

La posologie du lévétiracétam a été de 20 mg/kg/jour pendant 2 semaines, puis de 40 mg/kg/jour pendant 2 semaines (période de titration) puis, si la tolérance était bonne, de 60 mg/kg/jour pour une durée de 10 semaines (période d'évaluation).

Critères d'inclusion

Enfants âgés de 4 à 16 ans :

- ayant des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, non contrôlées par le traitement antiépileptique,
- ayant au moins 4 crises hebdomadaires avant randomisation,
- traités par 2 antiépileptiques au maximum à l'inclusion (la prescription intermittente de benzodiazépine a été autorisée en tant que 3^{ème} antiépileptique ; si cette prescription était régulière, la benzodiazépine devait alors être considérée comme un des deux antiépileptiques).

Le critère principal d'évaluation était la fréquence hebdomadaire des crises pendant la période de traitement (14 semaines).

Parmi les critères secondaires d'évaluation, le taux de répondeurs (pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 50 % du nombre de crises hebdomadaires par rapport à l'état initial) et le pourcentage de patients sans crise depuis le début de la période d'évaluation ont été analysés.

Les analyses ont été réalisées sur la population en intention de traiter.

¹ Evaluation of the efficacy and tolerability of levetiracetam add-on treatment in refractory pediatric patients with partial onset seizures : a 28-week double-blind, placebo-controlled multi-center trial. RRCE04E2401 – Etude N159

² Glauser, Gauer, Chen, and LEV N159 pediatric study group. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam (Keppra®) therapy (up to 60 mg/kg/day) in pediatric patients with refractory partial epilepsy. Epilepsia 2004; 45 Suppl 7 : 186.

³ Glauser TA et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology, June (1 of 2) 2006 : 1654-60.

Résultats :

- 216 patients inclus
- Population ITT : n = 198 (placebo : n = 97, lévétiracétam : N = 101)
- A l'inclusion, tous les patients étaient traités par au moins un antiépileptique :
 - ✓ 30,7% des enfants étaient traités par un seul antiépileptique dans le groupe lévétiracétam, versus 37,1% dans le groupe placebo,
 - ✓ 60,4% étaient traités par deux antiépileptiques dans le groupe lévétiracétam, versus 55,7% dans le groupe placebo.
 - ✓ 8,9% des enfants du groupe lévétiracétam étaient également traités par une benzodiazépine, versus 7,2% dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients	Lévétiracétam (n = 101)	Placebo (n = 97)
Age (médiane)	10,4 ans	9,7 ans
Antiépileptiques associés les plus fréquents (%)		
Carbamazépine	34,7	38,1
Topiramate	28,7	32,0
Valproate	25,7	28,9
Lamotrigine	22,8	20,6
Oxcarbazépine	12,9	10,3
Fréquence hebdomadaire des crises (médiane)	4,7	5,3

Selon l'analyse statistique (test de Kruskal-Wallis), la réduction de la fréquence des crises hebdomadaires observée sous lévétiracétam (-1,6 crises) a été supérieure à celle observée sous placebo (-0,7 crise).

Le pourcentage de répondeurs a été plus important dans le groupe lévétiracétam que dans le groupe placebo :

- 44,6% (45 patients) dans le groupe lévétiracétam,
- 19,6% (19 patients) dans le groupe placebo.

Le nombre de patients sans crise a été de sept dans le groupe lévétiracétam et de un dans le groupe placebo.

3.2. Tolérance

Dans les études versées au dossier, le profil de tolérance du lévétiracétam sous forme de comprimés observé chez l'enfant n'a pas différé de celui de l'adulte.

Dans l'étude N159, les principaux événements indésirables survenus au cours de la période de traitement ont été :

- infections (28,7% des patients versus 28,9% dans le groupe placebo),
- somnolence (22,8% versus 11,3%),
- blessures accidentelles (16,8% versus 10,3%),
- vomissements (14,9% versus 13,4%)
- céphalées (13,9% versus 14,4%).

Cinq patients traités par lévétiracétam ont arrêté le traitement pour événement indésirable, neuf patients dans le groupe placebo.

55,4% des patients sous lévétiracétam ont présenté des effets indésirables possiblement liés au traitement, versus 40,2% dans le groupe placebo.

Une étude ouverte de tolérance à long terme a été réalisée chez 223 enfants, dont 139 avaient déjà reçu du lévétiracétam pendant 6 à 14 semaines. La durée moyenne de suivi a

été de 18 mois. 97% des enfants (216/223) ont présenté au moins un événement indésirable au cours de la période de traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- des infections (52%),
- de la fièvre (24,7%),
- des blessures accidentelles (21,1%),
- des céphalées (21,1%),
- des otites moyennes (21,1%),
- de la somnolence (20,6%)
- des pharyngites (20,6%).

Onze enfants ont arrêté le traitement par lévétiracétam pour événement indésirable. La posologie a été diminuée chez 50 enfants.

D'après les données du PSUR du 30 novembre 1999 au 31 août 2004, les principaux effets indésirables rapportés chez les enfants (âgés de 1 mois à 16 ans) traités par lévétiracétam ont été des troubles psychiatriques (29%) et des troubles neurologiques (17%). Un cas de suicide a été notifié.

3.3. Conclusion

Selon les résultats de l'étude N159, la fréquence hebdomadaire des crises partielles a diminué de -1,6 crises chez les enfants traités par lévétiracétam versus -0,7 crise chez les enfants sous placebo. Le profil des événements indésirables survenus au cours de la période de traitement n'a pas différé entre les deux groupes.

Les principaux effets indésirables rapportés sous lévétiracétam sont des effets neuropsychiques.

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 terme 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 préventif. Ce sont des spécialités de seconde intention.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses 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. Dans son ensemble, l'épilepsie partielle représente un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau correspondant à la population d'enfants souffrant d'épilepsie partielle après échec d'une monothérapie est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmaco-résistante reste fréquente et responsable d'un handicap important. Ce besoin est d'autant plus marqué chez l'enfant que les traitements disponibles sont peu nombreux.

L'impact attendu de KEPRA dans cette indication n'est pas quantifiable. Toutefois, il est possible de présumer d'un impact de KEPRA en termes de morbidité (y compris de qualité de vie) qui reste à vérifier en pratique réelle.

En termes populationnel, cet impact, mal assuré, ne pourrait être que faible.

La mise à disposition de KEPRA devrait donc apporter une réponse partielle au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité KEPRA. Cet intérêt est faible.

Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu du faible risque d'interactions pharmacocinétiques du lévitéracétam et de la carence galénique des antiépileptiques de 3^{ème} génération utilisés chez l'enfant, KEPRA administré par voie orale apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III dans l'extension d'indication.

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

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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁴

D'après le consensus 2004, la stratégie thérapeutique de la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes chez l'adulte s'applique chez l'enfant, avec quelques particularités propres.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. Les médicaments de première intention recommandés en monothérapie sont la carbamazépine ou l'acide valproïque en raison d'un meilleur rapport bénéfice/risque comparativement à la phénytoïne et au phénobarbital (recommandation de grade C).

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

La prescription de carbamazépine chez l'enfant doit être prudente en raison des risques d'aggravation de certaines épilepsies. Contrairement à l'adulte, le vigabatrin pourrait avoir une place particulière dans le traitement de l'épilepsie partielle pharmaco-résistante chez le nourrisson, mais sa prescription reste limitée en raison du risque de survenue d'un rétrécissement du champ visuel irréversible (Communiqué de presse AFSSAPS septembre 2002). Parmi les nouveaux antiépileptiques, l'utilisation de la lamotrigine a fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs d'information de pharmacovigilance (décembre 2005) en raison d'effets indésirables cutanés graves, essentiellement des toxidermies sévères.

⁴ Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Texte de consensus. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

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.

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.

4.4. Population cible

KEPPRA est indiqué en association chez l'enfant épileptique à partir de 4 ans dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La population cible de KEPPRA est estimée à partir des données suivantes [INSEE, bilan démographique 2005 ; ANAES 2004] :

- Enfants âgés de 4 à 16 ans révolus au 1^{er} janvier 2006 : 9 730 000
- Prévalence de l'épilepsie : entre 5‰ et 7‰
- Fréquence des cas de crises partielles : 60%
- Efficacité de la monothérapie dans environ 70 à 80 % des cas : environ 20 à 30% des patients relèveront d'un traitement en association avec KEPPRA.

Le nombre d'enfants susceptibles de recevoir KEPPRA en association après échec d'une monothérapie serait donc compris entre 5 840 et 12 300.

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 de KEPPRA 250 mg, 500 mg et 1000 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication à l'enfant âgé de plus de 4 ans.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de KEPPRA 100 mg/ml solution buvable et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de KEPPRA 100 mg/ml solution buvable et de KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans l'indication.

La Commission de la Transparence demande 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.

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.

4.5.1. Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%