

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

brivaracétam

BRIVIACT,

comprimé pelliculé, solution buvable et solution injectable/pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

- Epilepsie
- Enfant et adolescent (2 à 15 ans inclus)
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Place du médicament : BRIVIACT (brivaracétam) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et adolescents de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie, en association.

Recommandations particulières

Concernant le conditionnement de BRIVIACT (brivaracétam) en solution buvable particulièrement adapté au jeune enfant, la Commission signale que le flacon multidoses avec deux dispositifs d'administration gradués en mL (seringues de 5 et 10 mL), tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en mL) 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 BRIVIACT (brivaracétam), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique chez l'adolescent et l'enfant
Indication concernée	« BRIVIACT est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie ».
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité disponibles chez l'adulte ayant démontré la supériorité du brivaracétam versus placebo et l'absence de démonstration robuste de son efficacité versus les autres antiépileptiques, – des données d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 à 15 ans, reposant sur l'extrapolation des résultats d'efficacité observés chez l'adulte et des données de pharmacocinétique, – du profil de tolérance chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 15 ans globalement similaire à celui de l'adulte, – du besoin médical à disposer de nouveaux traitements, qui plus est, avec des formulations galéniques adaptées pour la prise en charge de l'épilepsie, en particulier chez le jeune enfant, <p>la Commission considère que les spécialités BRIVIACT (brivaracétam) utilisées en association n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie.</p>
ISP	BRIVIACT (brivaracétam) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	BRIVIACT (brivaracétam) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et adolescents de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie, en association.
Population cible	La population cible de BRIVIACT (brivaracétam) dans l'extension d'indication pédiatrique concernée est estimée entre 4 200 et 14 300 enfants et adolescents de 2 à 15 ans inclus.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indication	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	15
6. Analyse des données disponibles	15
6.1 Efficacité	17
6.2 Qualité de vie	18
6.3 Tolérance	18
6.4 Résumé & discussion	21
7. Conclusions de la Commission	22
7.1 Service Médical Rendu	22
7.2 Amélioration du Service Médical Rendu	23
7.3 Population cible	23
8. Autres Recommandations de la Commission	24
9. Informations administratives et réglementaires	25
10. Annexe : tableau face-face des modifications de RCP depuis la précédente évaluation par la Commission	26

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique de la gamme des spécialités BRIVIACT (brivaracétam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (à l'exception de BRIVIACT 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans** inclus présentant une épilepsie ».

Les spécialités BRIVIACT (brivaracétam) ont obtenu successivement les extensions d'AMM pédiatrique suivantes en date du :

- 11 juillet 2018 : extension d'indication pédiatrique **chez les enfants à partir de 4 ans** ; à noter que le laboratoire n'avait pas soumis de demande de prise en charge suite à l'obtention de cette première extension d'indication pédiatrique,
- 24 février 2022 : extension d'indication pédiatrique **chez les enfants à partir de 2 ans**.

Les spécialités BRIVIACT (brivaracétam) ont fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP).

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 20 juillet 2016¹ chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans, la Commission a octroyé aux spécialités BRIVIACT (brivaracétam) un service médical rendu (SMR) important et a considéré que ces spécialités n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiépileptiques prenant en compte :

- la démonstration de l'efficacité du brivaracétam versus placebo et l'absence de démonstration robuste de son efficacité versus les autres antiépileptiques,
- la quantité d'effet modérée sur la réduction du nombre de crises partielles,
- l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo.

2. Indication

« BRIVIACT (brivaracétam) est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, **les adolescents et les enfants à partir de 2 ans** présentant une épilepsie. »

3. Posologie

« Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose. La posologie recommandée pour les [...] adolescents et enfants à partir de 2 ans, est résumée dans le tableau suivant. La dose doit être administrée en deux prises égales, à environ 12 heures d'intervalle.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à BRIVIACT (brivaracétam) en date du 20 juillet 2016. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2664617/fr/briviact-brivaracetam-antiepileptique [accédé le 01/12/2022]

Dose initiale recommandée	Dose d'entretien recommandée	Intervalle thérapeutique *
Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus [...]		
50 mg/jour (ou 100 mg/jour)**	100 mg/jour	50 - 200 mg/jour
Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg		
1 mg/kg/jour (jusqu'à 2 mg/kg/jour)**	2 mg/kg/jour	1 – 4 mg/kg/jour
Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg		
1 mg/kg/jour (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour) **	2,5 mg/kg/jour	1 – 5 mg/kg/jour

* En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans les limites de cet intervalle thérapeutique efficace.

** En fonction de l'évaluation du médecin concernant la nécessité de contrôler les crises

[...]

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus

La dose initiale recommandée est de 50 mg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à 100 mg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 100 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg/jour et 200 mg/jour.

Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à des doses pouvant s'élever jusqu'à 2 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 2 mg/kg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour.

Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à des doses pouvant s'élever jusqu'à 2,5 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 2,5 mg/kg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 5 mg/kg/jour.

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, le patient doit prendre une seule dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le matin ou le soir. Cela peut empêcher la concentration plasmatique de brivaracétam de diminuer en dessous de la concentration efficace et prévenir la réapparition de crises convulsives.

Arrêt du traitement

[...] Pour les patients de moins de 16 ans, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer la dose de moitié au maximum chaque semaine, jusqu'à ce que la dose de

1 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou 50 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de 50 kg ou plus) soit atteinte.

Après une semaine de traitement à la dose de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour est recommandée.

Populations particulières

[...]

Atteinte rénale

[...] D'après les données disponibles chez les adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

[...] Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique.

Âge et poids corporel	Dose initiale recommandée	Dose quotidienne maximale recommandée
Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus	50 mg/jour	150 mg/jour
Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour
Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg	1 mg/kg/jour	4 mg/kg/jour

Patients pédiatriques de moins de 2 ans

L'efficacité du brivaracétam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'a pas encore été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

4. Besoin médical

Le terme d'épilepsie recouvre plusieurs maladies neurologiques ayant pour point commun la répétition de crises épileptiques spontanées². En Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée à 4,5-5,0% chez l'enfant et l'adolescent, 6‰ chez l'adulte de 20 à 64 ans, et 7‰ au-delà de 65 ans. L'incidence annuelle chez l'enfant et l'adolescent est estimée à 70 nouveaux cas pour 100 000 individus. Chez l'adulte, elle est de 30 pour 100 000 de 20 à 64 ans et de 100 pour 100 000 chez les plus de 65 ans³.

Dans la mesure du possible, un diagnostic à trois niveaux (type de crise, type d'épilepsie, syndrome épileptique) doit être recherché, ainsi que l'étiologie de l'épilepsie.

² L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes : 1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ; 2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ; 3. Diagnostic d'un syndrome épileptique. ILAE 2017.

³ Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. Eur J Neurol 2005;12(4):245-53.

Le point de départ de la classification de l'épilepsie est la détermination du type de crise⁴. Une crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau. Les crises sont classées en crises focales, crises généralisées et crises de point de départ inconnu.

Le deuxième niveau est le type d'épilepsie qui comprend les épilepsies généralisées, les épilepsies focales, les épilepsies généralisées et focales combinées, et les épilepsies de type inconnu.

Le troisième niveau est le diagnostic de syndrome épileptique, défini par l'association de caractéristiques cliniques et paracliniques, comme le type de crises, les caractéristiques d'EEG et d'imagerie. Il s'appuie souvent sur des caractéristiques dépendantes de l'âge comme l'âge de début et de rémission (le cas échéant), les facteurs déclenchants, la variation diurne, et parfois le pronostic.

L'étiologie se divise en six groupes étiologiques, sélectionnés pour leurs conséquences thérapeutiques potentielles. La neuro-imagerie, idéalement l'IRM morphologique, permet de diagnostiquer une étiologie structurale à l'origine de l'épilepsie du patient. Les cinq autres groupes étiologiques sont génétique, infectieux, métabolique, immunitaire, et de cause inconnue. L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique.

De nombreuses épilepsies sont associées à des comorbidités, telles que des troubles d'apprentissage, des problèmes psychologiques et comportementaux. Il est important de tenir compte de ces comorbidités à chaque étape de la classification, afin de permettre une prise en charge appropriée.

La maladie revêt un certain nombre de spécificités chez l'enfant, de nature épidémiologique, étiologique, clinique ou thérapeutique. L'âge de début de la maladie détermine souvent le type du syndrome épileptique, dont la gravité varie en fonction de divers facteurs (état de maturation cérébrale, agression cérébrale sous-jacente, prédisposition génétique...). Les enfants ayant une épilepsie sont plus souvent atteints de pathologie neurodéveloppementale que la population générale des enfants du même âge. Les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents sont les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (environ 30% des cas), le trouble du développement intellectuel et les troubles du spectre de l'autisme. Par ailleurs, les troubles anxiodépressifs sont également plus fréquents chez les enfants épileptiques.

Les épilepsies focales comprennent des crises à point de départ unifocal ou multifocal ainsi que des crises impliquant un hémisphère. L'EEG interictal montre typiquement des décharges épileptiformes focales, mais le diagnostic est d'abord clinique, soutenu par les résultats de l'EEG. Les répercussions cliniques en sont très variées et dépendent de la région impactée. La conscience peut être préservée ou altérée ; les manifestations cliniques peuvent être motrices ou sans signe moteur apparent. Il peut s'agir, par exemple, de signes cognitifs, sensoriels, végétatifs voire psychiatriques. Ces crises d'épilepsie sont les plus fréquentes et peuvent évoluer vers des crises bilatérales tonico-cloniques.

Les épilepsies généralisées (EG) se caractérisent par la survenue de crises généralisées (absences, crises tonico-cloniques et crises myocloniques, crises cloniques, toniques et atoniques). Elles se distinguent des épilepsies « focales » par le fait que les mécanismes impliqués concernent de manière bilatérale certaines structures cérébrales. La survenue de crises généralisées tonico-cloniques (CGTC) est l'un des plus importants facteurs de risque de complications et de comorbidités liés aux crises chez les patients épileptiques. Leur prévention est donc un aspect important de la prise en charge thérapeutique des épilepsies idiopathiques généralisées et des épilepsies focales.

L'épilepsie-absences infantile débute généralement entre 4 et 8 ans, avec un pic d'apparition entre 5 et 7 ans. Cette épilepsie se caractérise par la survenue de très nombreuses absences quotidiennes

⁴ Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-42.

qui durent 5 à 15 secondes et sont facilement déclenchées par l'hyperventilation. Ultérieurement, à l'approche de la puberté, des CGTC peuvent survenir.

L'épilepsie-absences juvénile débute entre 7 et 17 ans, avec un pic d'apparition entre 10 à 12 ans. Les absences sont moins fréquentes, plus longues, avec une rupture de contact moins complète que dans l'épilepsie-absences infantile. Les patients ont également plus souvent des CGTC et des myoclonies, qui peuvent parfois précéder l'apparition des absences.

L'épilepsie myoclonique juvénile apparaît entre 12 et 18 ans. Elle se caractérise par la survenue, le plus souvent matinale, de myoclonies bilatérales, sans troubles de la conscience, précédant parfois une CGTC ; des absences rares et brèves peuvent survenir.

L'épilepsie avec crises grand mal du réveil se caractérise par des CGTC survenant de façon élective dans les deux heures qui suivent le réveil. Elle débute entre 5 et 25 ans, principalement dans la deuxième décennie. Ce syndrome a été intégré avec les EGI caractérisées par des CGTC isolées, non liées au réveil, dans la catégorie « épilepsie avec CGTC prédominantes » ; des absences et des myoclonies peu fréquentes peuvent survenir.

Les traitements des épilepsies sont médicamenteux dans la grande majorité des cas. Ces traitements permettent de contrôler les crises dans une majorité des cas. Ils agissent à différents niveaux : blocage des canaux synaptiques sodium, potassium ou calcium, inhibition de certains acides aminés excitateurs, stimulation d'autres molécules ayant un effet inhibiteur comme le GABA. Ces molécules ont un profil d'efficacité qui diffère selon le type de crise et le type de syndrome épileptique. Le choix s'appuie donc sur le diagnostic syndromique, mais aussi sur l'âge, le sexe, l'existence d'éventuelles comorbidités associées, tout en tenant compte du profil de tolérance de la molécule.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Selon les études, le pourcentage de patients épileptiques nouvellement diagnostiqués insuffisamment contrôlés par les médicaments actuellement disponibles et/ou ayant des effets indésirables liés à la prise de ces médicaments varie entre 20 et 40%.

La mise à disposition de molécules plus efficaces et/ou ayant moins d'effets indésirables (sédation, troubles neuropsychiques, réactions cutanées, modifications du poids, troubles hématologiques et hépatiques...) permettrait d'améliorer le contrôle de la maladie et la qualité de vie des patients, en particulier dans les situations de pharmacorésistance⁵.

Par ailleurs, il convient de disposer de davantage de molécules de formulations galéniques adaptées à la pédiatrie, en particulier à l'usage chez le jeune enfant, dans un objectif d'amélioration des conditions de soins.

Au total, il persiste un besoin médical à disposer de nouvelles options thérapeutiques à utiliser en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie.

⁵ L'*International League Against Epilepsy* définit le terme de pharmacorésistance comme étant l'échec de deux schémas thérapeutiques différents convenablement choisis et utilisés et bien tolérés (que ce soit en mono ou en polythérapie).

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'extension d'AMM. Les CCP sont les traitements indiqués en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus** présentant une épilepsie.

5.1 Médicaments

Les médicaments actuellement indiqués et pris en charge en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus** présentant une épilepsie sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
FYCOMPA, comprimé pelliculé et suspension buvable (pérampanel) <i>Eisai</i>	Oui	En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants âgés de 4 à 11 ans	02/06/2021 (EI)	Important	FYCOMPA (pérampanel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises d'épilepsie partielles
		En association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie.	15/05/2019 (RI)		ASMR V par rapport aux autres médicaments antiépileptiques utilisés dans le traitement des épilepsies partielles réfractaires avec ou sans généralisation secondaire chez des patients âgés de 12 ans et plus.
TEGRETOL et génériques (carbamazépine), comprimé sécable et suspension buvable (Dérivés du carboxamide) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Chez l'enfant – soit en monothérapie – soit en association à un autre traitement antiépileptique du traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
DI-HYDAN, comprimé sécable (phénytoïne) (Hydantoïne et dérivés) <i>Efisciens Limited</i>	Oui	A noter : le RCP ne précise pas d'âge pédiatrique minimal d'utilisation.	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet

TRILEPTAL et génériques (oxcarbazépine), comprimé pelliculé et suspension buvable (Dérivés du carboxamide) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'enfant à partir de 6 ans.	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet
			19/10/2001 (Inscription suspension buvable, en complément de gamme)		ASMR IV par rapport à la forme comprimé
LAMICTAL et génériques (lamotrigine), comprimé dispersible ou à croquer (Autres) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	Enfants et adolescents de 2 à 12 ans : Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut [...]	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet
VIMPAT et génériques, comprimé pelliculé et sirop (lacosamide) (Autres) <i>UCB Pharma</i>	Oui	En monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie	06/12/2017 (monothérapie) 17/10/2018 (enfant ≥ 4 ans)	Important	ASMR V
DEPAKINE MICROPAKINE LP, comprimé, solution buvable, sirop et granulé LP en sachet-dose (valproate de sodium) (Dérivés d'acide gras) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. [...] A noter : le RCP ne précise pas d'âge pédiatrique minimal d'utilisation.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet
			16/10/2002 (Inscription MICROPAKINE LP en complément de gamme)		Complément de gamme justifié (ASMR IV) utile notamment chez l'enfant de moins de 6 ans.
KEPPRA et génériques, comprimé pelliculé et solution buvable (lévétiracétam) (Autres) <i>UCB Pharma</i>	Oui	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet
LEVIDCEN, granulés enrobés en sachet	Oui		01/04/2015	Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles

(lévétiracétam) (Autres) <i>Advicenne</i>			(Inscription)		
EPITOMAX et génériques, gélule et comprimé pelliculé (topiramate) (Autres) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	En monothérapie chez l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire [...] En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans , dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
ZONEGRAN et génériques, gélules (zonisamide) (Autres) <i>Eisai</i>	Oui	En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus .	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet
			17/12/2014 (EI)		ASMR V par rapport aux autres médicaments antiépileptiques
GARDENAL et génériques, comprimé et poudre et solvant pour solution injectable (phénobarbital) (Barbiturique et dérivés) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Chez l'enfant soit en monothérapie soit en association à un autre traitement antiépileptique du traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. A noter : le RCP ne précise pas d'âge pédiatrique minimal d'utilisation.	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet.
ALEPSAL, comprimé (phénobarbital/ caféine anhydre) (Barbiturique et dérivés) <i>Genevrier</i>					
RIVOTRIL, solution buvable , solution injectable et comprimé quadrisécable (clonazepam) (Dérivés des BZD) <i>Roche</i>	Oui	Dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : [...] traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. A noter : le RCP ne précise pas d'âge pédiatrique minimal d'utilisation.	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet

URBANYL, comprimé et gélule (clobazam) (Dérivés des BZD) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Chez l'enfant de plus de 6 ans , en association à un autre traitement antiépileptique : [...] dans le traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet
LIKOZAM, suspension buvable (clobazam) (Dérivés des BZD) <i>Advicenne</i>	Oui	En association avec un autre traitement antiépileptique chez les enfants de plus de 2 ans , lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire [...]	21/09/2016 (Inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.
SABRIL, comprimé pelliculé et granulés pour solution buvable en sachet-dose (vigabatrine) (Dérivés d'acide gras) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. A noter : le RCP ne précise pas d'âge pédiatrique minimal d'utilisation.	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet
KIGABEQ, comprimé soluble (vigabatrine) (Dérivés d'acide gras) <i>Orphelia Pharma</i>	Oui	Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans : [...] le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.	05/06/2019	Important	ASMR V par rapport à SABRIL dans les indications de l'AMM
MYSOLINE, comprimé sécable (primidone) (Barbiturique et dérivés) <i>Serb</i>	Oui	Chez l'enfant – soit en monothérapie – soit en association à un autre traitement antiépileptique du traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. A noter : le RCP ne précise pas d'âge pédiatrique minimal d'utilisation.	07/12/2016 (RI)	Faible	Sans objet
NEURONTIN et génériques, gélule et comprimé pelliculé	Oui	En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 6 ans.	18/04/2018 (RI)	Important	Sans objet

(gabapentine) (Autres) Pfizer			04/04/2001 (EI)		ASMR V par rapport à EPITOMAX et LAMICTAL
ZARONTIN, sirop (ethosuximide) (Dérivé succinimide) Essential pharma LTD	Oui	Chez l'enfant : – soit en monothérapie, – soit en association à un autre traitement antiépileptique : du traitement des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques A noter : le RCP précise que la tolérance et l'efficacité de l'éthosuximide n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 3 ans.	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet

*classe pharmaco-thérapeutique ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; EI : extension d'indication ; RI : renouvellement d'inscription

A noter parmi l'ensemble des médicaments listés que seul un nombre restreint d'entre eux disposent d'une AMM validant l'usage chez le jeune enfant à partir de 2 ans et avec une formulation galénique facilitant l'administration au jeune enfant (ex : solution buvable, comprimé dispersible ne nécessitant pas d'être écrasé) (**spécialités indiquées en gras** parmi la liste suivante des médicaments autorisés chez l'enfant de 2 ans et plus) :

- **Formes galéniques davantage adaptées au jeune enfant (2 à 6 ans) :**
 - **Solution buvable : KEPBRA et génériques (lévétiracétam), RIVOTRIL (clonazepam)**
 - **Suspension buvable : TEGRETOL et génériques (carbamazépine), LIKOZAM (clobazam)**
 - **Comprimé dispersible : LAMICTAL et génériques (lamotrigine)**
 - **Granulés pour solution buvable en sachet-dose : SABRIL (vigabatrine)**
 - **Multiples formulations : DEPAKINE/MICROPAKINE (valproate de sodium) solution buvable, sirop et granulé LP en sachet-dose**
- Formes galéniques inadaptées :
 - comprimés à écraser avant administration chez les moins de 6 ans : DI-HYDAN (phénytoïne), GARDENAL (phénobarbital), ALEPSAL (phénobarbital/caféine anhydre), MYSOLINE (primidone)
 - granulés enrobés en sachet non adaptés chez le nourrisson ou l'enfant de moins de 6 ans : LEVIDCEN (lévétiracétam)

La spécialité ZEBINIX (eslicarbazépine) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que BRIVIACT (brivaracétam), en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents** mais n'a pas été évalué par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire EISAI. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

La stimulation du nerf vague s'adresse aux enfants ou adultes atteints d'une épilepsie avérée (crise enregistrée en électroencéphalogramme (EEG)), invalidante et pharmaco-résistante pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.

La chirurgie intracrânienne de la zone épileptogène s'adresse aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes et est soumise à de nombreuses conditions.

Le régime cétogène reste une option thérapeutique dans les épilepsies pharmacorésistantes.

Ces traitements de recours relèvent de centres experts.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRIVIACT (brivaracétam) dans l'extension d'indication pédiatrique évaluée sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que la spécialité ZEBINIX (eslicarbazépine).

Il est à souligner qu'un nombre restreint de CCP disposent d'une autorisation dans la tranche d'âge pédiatrique concernée par l'évaluation (enfant et adolescent de 2 à 15 ans inclus) avec une formulation galénique adaptée à l'administration chez le jeune enfant.

6. Analyse des données disponibles

Contexte d'évaluation des extensions d'indications pédiatriques par l'EMA :

Les spécialités BRIVIACT (brivaracétam) ont obtenu successivement les deux extensions d'AMM pédiatriques suivantes :

- 11 juillet 2018 : extension d'indication pédiatrique **chez les enfants et adolescents de 4 à < 16 ans**⁶
- 24 février 2022 : extension d'indication pédiatrique **chez les enfants de 2 à < 4 ans**⁷.

Concernant la première extension d'indication pédiatrique **chez les enfants de 4 à < 16 ans (11/07/2018)**, les données cliniques ont principalement reposé sur :

- une étude de phase II (N01263⁸) multicentrique, descriptive, non comparative ayant eu pour objectif principal évalué la pharmacocinétique du brivaracétam **administré par voie orale** en association chez des enfants et adolescents atteints d'épilepsie, **âgés de ≥ 1 mois à < 16 ans**
- une étude de phase III (N01266 - non publiée) multicentrique de suivi de tolérance des enfants et adolescents **âgés de ≥ 1 mois à 17 ans** atteints d'épilepsie et traités par brivaracétam (incluant des patients des études EP0065 et N01263 ainsi que des nouveaux patients)
- les données issues d'un modèle de pharmacocinétique (CL0187⁹) réalisé à partir des données de l'étude de phase II précitée

⁶ EMAR. EPAR extension d'indication BRIVIACT (brivaracetam) en date du 31 mai 2018

⁷ EMA. EPAR extension d'indication BRIVIACT(brivaracétam) en date du 27 janvier 2022

⁸ Liu E., Dilley D., McDonough B. et al. Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients < 16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. Paediatr Drugs. 2019 ; 21 : 291-301.

⁹ Schoemaker R, Wade J R, Stockis A et al. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. Eur J Clin Pharmacol. 2017 ; 73 : 727-33.

Les recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement de l'épilepsie¹⁰ précisent que l'efficacité évaluée dans les crises partielles peut être extrapolée de l'adulte à l'enfant âgé de plus de 4 ans, sous réserve qu'un schéma posologique soit établi.

Dans ce contexte, l'extension d'indication **chez les enfants de 4 à < 16 ans** atteints d'épilepsie partielle a été octroyée par extrapolation des données d'efficacité chez l'adulte et l'adolescent > 16 ans.

Concernant la seconde extension d'indication pédiatrique **chez les enfants de 2 à < 4 ans (24/02/2022)**, il convient de noter que le laboratoire a initialement déposé une demande d'extension d'indication chez les nourrissons et enfants âgés de 1 mois à 4 ans avec comme principales données cliniques déposées à l'appui de cette demande :

- les études précédemment citées avec une actualisation des données de tolérance pour l'étude de phase III N01266,
- une étude de phase II (EP0065¹¹) multicentrique, descriptive, non comparative ayant eu pour objectif principal évalué la pharmacocinétique et la tolérance du brivaracétam **administré par voie IV** en association chez des enfants et adolescents atteints d'épilepsie, **âgés de ≥ 1 mois à < 16 ans**

Concernant le nourrisson et le très jeune enfant (i.e. 1 mois à < 4 ans) les recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments antiépileptiques¹⁰ précisent qu'une fois l'efficacité démontrée dans la population pédiatrique plus âgée, une évaluation à court terme de la réponse à l'aide d'un monitoring EEG peut être suffisante.

Dans ce contexte, l'extension d'indication demandée par le laboratoire a été restreinte par l'EMA aux enfants âgés de 2 à 4 ans prenant en compte la présumée similitude de la physiopathologie de la maladie entre l'adulte et l'enfant dans cette tranche d'âge, ainsi que les données de tolérance associées et une exposition pharmacocinétique similaire (« PK bridge »)⁷. L'extrapolation de l'efficacité de l'adulte au nourrisson et à l'enfant âgé de ≥ 1 mois à < 2 ans n'a en revanche pas été étayée, en raison des limites du modèle PK/PD et des incertitudes quant à la similarité de la physiopathologie de la maladie compte tenu de l'absence de maturation du système nerveux⁷.

Données déposées par le laboratoire à l'appui de sa demande de prise en charge dans l'extension d'indication pédiatrique (objet du présent avis) :

La demande d'extension d'indication pédiatrique des spécialités BRIVIACT (brivaracétam) en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans** inclus présentant une épilepsie repose principalement sur les études cliniques précitées déposées pour l'AMM. Les résultats de ces études sont présentés dans les rubriques dédiées aux nouvelles données déposées (rubrique « 6.1.2 » ou « 6.3.2 » selon l'objectif de l'étude) du présent avis.

¹⁰ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders.

¹¹ Farkas M K, Kang H, Fogarasi A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label trial. *Epilepsia* . 2022 ; 63 : 855-64.

6.1 Efficacité

6.1.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées par la Commission chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus (avis CT du 20 juillet 2016)¹²

« La demande d'inscription de BRIVIACT (brivaracétam) repose sur les données de quatre études de phase III, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du brivaracétam à différentes doses versus placebo chez des patients atteints d'épilepsie partielle, en association avec d'autres traitements antiépileptiques.

Les résultats de l'étude N01358, ayant inclus 768 patients traités pendant 12 semaines, ont montré une différence statistiquement significative entre le brivaracétam à la dose de 100 ou 200 mg/jour et le placebo :

- en termes de taux de répondeurs à 50 % (critère demandé par l'EMA), avec des taux de 38 et 39 % de répondeurs dans les groupes brivaracétam et 22 % dans le groupe placebo soit une différence absolue de 16 à 17 % ;
- en termes de réduction de la fréquence des crises partielles ajustée sur 28 jours (critère demandé par la FDA) avec une réduction relative de 23 % des crises partielles par rapport au placebo.

En ce qui concerne les études N01252 et N01253, la différence entre le groupe traité par brivaracétam 50 mg/jour et le groupe placebo, en termes de fréquence de survenue hebdomadaire de crises partielles a été statistiquement significative, uniquement dans l'étude N01253 (réduction hebdomadaire de 13 % des crises environ).

Une analyse groupée des données de ces trois études, en excluant les patients qui recevaient du lévétiracétam à l'inclusion, suggère des résultats similaires.

Le laboratoire a fourni des données complémentaires de comparaison indirecte à des comparateurs actifs :

- une méta-analyse de comparaison indirecte du brivaracétam à 11 autres antiépileptiques suggère une absence de différence statistiquement significative en termes de taux de répondeurs à 50 % (sauf avec le lévétiracétam) ;
- une analyse de comparaison indirecte du brivaracétam au lacosamide suggère l'absence de différence significative entre ces deux groupes sur les critères mentionnés précédemment.

Ces comparaisons indirectes sont de portée limitée compte tenu de leur méthodologie et malgré l'ajustement statistique réalisé, destiné à minimiser les biais.

L'évaluation de la qualité de vie, via le questionnaire QOLIE-31-P, a montré une amélioration du score total de 3 points en moyenne sur 100, dans le groupe placebo ainsi que dans chaque groupe traité par brivaracétam.

En termes de tolérance, les études de phase III dont l'étude N01254 ayant évalué la tolérance du brivaracétam en critère principal montrent que plus de la moitié des patients ont rapporté un événement indésirable. Dans l'étude N01254 environ 7 % des patients ont eu un événement indésirable grave dans les groupes brivaracétam et 6 % dans le groupe placebo sur 16 semaines de traitement. Ce pourcentage était de 3 % dans les autres études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des sensations vertigineuses, de la somnolence et des céphalées. »

¹² Avis de la Commission de la Transparence de BRIVIACT (brivaracétam) du 20/07/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15170_BRIVIACT_PIC_INS_Avis2_CT15170.pdf (consulté en ligne le 02/12/2022).

6.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 15 ans inclus

Les extensions d'indications AMM successives chez les enfants et adolescents de 4 à < 16 ans (11 juillet 2018) et chez les enfants de 2 à < 4 ans (24 février 2022) ont été octroyées par extrapolation de l'efficacité chez l'adulte et l'adolescent aux tranches d'âges pédiatriques concernées.

Les données pharmacocinétiques déposées ont permis d'établir les posologies chez les patients à partir de 2 ans définies par des ajustements de dose en fonction du poids, établis pour obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les adultes traités par des doses efficaces. L'étude de pharmacocinétique de phase II (N01263) a évalué la pharmacocinétique du brivaracétam **administré par voie orale** en association, chez 99 patients atteints d'épilepsie dont l'âge était compris entre 1 mois et < 16 ans, pendant 3 semaines, sur la base d'une titration hebdomadaire fixe de la solution orale de brivaracétam en 3 paliers (doses croissantes hebdomadaires d'environ 1 mg/kg/jour, 2 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour). Toutes les doses ont été ajustées en fonction du poids et n'ont pas dépassé un maximum de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour. Les concentrations plasmatiques ont été proportionnelles à la dose dans toutes les tranches d'âge.

Les résultats issus du modèle de pharmacocinétique réalisé à partir des données des précédentes études citées sont détaillés dans le RCP : « *Le modèle de pharmacocinétique de population a été effectué sur des données de concentration plasmatique éparpillées recueillies au cours de l'étude PK de 3 semaines, et lors de l'étude de suivi à long terme en cours. 232 patients pédiatriques atteints d'épilepsie, âgés de 2 mois à 17 ans, ont été inclus dans l'analyse. Celle-ci indiquait que des doses de 5,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 10 et 20 kg) et 4,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 20 et 50 kg) présentaient la même concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre que celle atteinte chez les adultes recevant 200 mg par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 0,96 L/h, 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. En comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 3,58 l/h chez les patients adultes (pesant 70 kg).* ».

6.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

6.3 Tolérance

6.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluées par la Commission chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus (avis CT du 20 juillet 2016)¹

« En termes de tolérance, les études de phase III dont l'étude N01254 ayant évalué la tolérance du brivaracétam en critère principal montrent que plus de la moitié des patients ont rapporté un événement indésirable. Dans l'étude N01254 environ 7 % des patients ont eu un événement indésirable grave dans les groupes brivaracétam et 6 % dans le groupe placebo sur 16 semaines de traitement. Ce pourcentage était de 3 % dans les autres études. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des sensations vertigineuses, de la somnolence et des céphalées. »

6.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 15 ans inclus

6.3.2.1 Étude de tolérance de phase III non comparative (étude N01266)

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, descriptive, non comparative, dont l'objectif principal a été d'évaluer la tolérance du brivaracétam chez des patients âgés d'au moins 1 mois à moins de 16 ans atteints d'épilepsie partielle¹³ pendant 3 ans.

Les patients recevaient du brivaracétam 2 fois par jour à la dose maximale de 5 mg/kg/jour (soit 2,5 mg/kg/prise), sans dépasser 200 mg/jour, par voie orale en solution buvable (à la concentration de 10 mg/mL) ou en comprimé (10 mg, 25 mg ou 50 mg).

Les patients ayant précédemment participé aux études principales (études N01263, EP0065 ou N01349) poursuivaient leur traitement par brivaracétam à la dose administrée lors de l'étude principale. Les patients n'ayant pas précédemment participé aux études principales¹⁴ suivaient une période de titration de 3 semaines avant d'entrer dans la période d'évaluation, sous réserve que la tolérance et le contrôle des crises interviennent à dose stable (au moins 1 mg/kg/jour) de brivaracétam pendant 7±2 jours. L'ajustement de doses et la prise de traitements concomitants étaient autorisés au cours de l'étude.

La tolérance a été analysée selon des statistiques descriptives, en population de tolérance correspondant à l'ensemble des participants de la phase d'évaluation ayant reçu au moins une dose de traitement.

Un total de 257 patients ont été inclus dans l'étude, dont 48,2% (124/257) ont terminé l'étude. Un taux de 51,8% (133/257) de patients ont arrêté l'étude, dont la majorité pour manque d'efficacité (15,2%), évènement indésirable (12,5%) ou retrait du consentement (11,3%).

Concernant les caractéristiques à l'inclusion, **l'âge médian (min-max) des patients était de 8,2 ans (0,25-16,9 ans) dont 36/257 (14 %) patients âgés de ≥ 1 mois à 2 ans, 15/257 (6 %) patients âgés de ≥ 2 à < 4 ans, 141/257 (55 %) patients âgés de ≥ 4 à < 12 ans et 65/257 (25 %) patients âgés de ≥ 12 à <17 ans.** La majorité des enfants inclus était de sexe masculin (54,9%). L'ancienneté médiane (min-max) de l'épilepsie était de 4,2 ans (0,02-14,9 ans) et l'âge médian (min-max) des patients au moment du diagnostic de 2,9 ans (0,003-12,934 ans). La quasi-totalité des patients (97,7% ; n= 251/257) a eu au moins une crise durant les 3 semaines précédant la visite d'inclusion, dont 80,9% (208/257) une crise partielle (I). Parmi les crises partielles, 31,1% (80/257) étaient des crises partielles simples (IA) et 56,0% (144/257) des crises partielles complexes (IB) et 25,7% (66/257) des crises partielles évoluant vers une crise généralisée secondaire.

L'exposition moyenne (ET) au traitement a été de 38,3 (31,1) mois (min-max : 0,6 – 114,3 mois). Selon les tranches d'âge, l'exposition moyenne a été de : 35,9 (37,4) mois dans le groupe ≥1 mois à <2 ans, 31,7 (35,6) mois dans le groupe ≥2 à <4 ans, 43,0 (31,9) mois dans le groupe ≥4 à <12 ans et 31,3 (22,4) mois dans le groupe ≥12 à <17 ans.

¹³ Les patients ayant participé aux études principales N01263, EP0065 ou N01349 étaient âgés de ≥ 1 mois à moins de 16 ans et les patients n'ayant pas participé aux études principales citées précédemment étaient âgés de ≥ 4 ans à moins de 17 ans.

¹⁴ Pour être inclus, les patients devaient être âgés de ≥ 4 ans à moins de 17 ans, avoir un diagnostic de crises partielles d'épilepsie selon la classification de l'International League Against Epilepsy, avoir un EEG compatible avec un diagnostic de crises partielles d'épilepsie, avoir une maladie incontrôlée malgré au moins un traitement antiépileptique, avoir eu une crise survenant au cours de 3 semaines précédant l'inclusion, et prendre au moins un traitement épileptique à dose stable au cours des 7 jours précédant la visite d'inclusion.

Un total de 93,4% (240/257) des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) et 30,7% (79/257) ont été considérés comme liés au traitement de l'étude, dont les plus fréquents : somnolence (4,7%), diminution d'appétit (4,3%), agressivité (3,9%), fatigue (3,5%), et crise (2,3%).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des participants) au cours de l'étude ont été les suivants : rhinopharyngite (29,2%), fièvre (25,3%), pharyngite (23,0%), vomissements (21,4%), infection du tractus respiratoire supérieur (17,9%), crise (16,7%), céphalées (15,2%), diarrhées (14,0%), toux (12,5%), gastroentérite (12,1%), diminution de l'appétit (11,7%), grippe (11,3%), somnolence (10,5%), bronchite (10,9%).

Les EI suivants ont été persistants au cours du temps : de 0 à moins de 42 mois d'exposition : crise, céphalées, somnolence et rhinopharyngite. A partir de 42 mois d'exposition, les troubles de l'attention ou de l'hyperactivité ont été observés en plus.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 32,3% (83/257) dont 1,9 % (5/257) ont été considéré comme liés au traitement de l'étude : perte de poids, épilepsie, crise, état de mal épileptique et idées suicidaires (0,4% chacun).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude a été de 12,1% (31/257) avec principaux EI : idées suicidaires (1,6%), pneumonie, crise partielle simple, grand mal épileptique, grossesse et collapsus vasculaire (0,8% chacun).

Sept décès ont été rapportés au cours de l'étude (2,7 % des patients) en raison des événements suivants : trouble respiratoire aigu, aspiration, collapsus vasculaire, choc septique, pneumonie, apnée et COVID-19 ; aucun de ces décès n'est considéré comme lié au traitement de l'étude, selon l'investigateur.

6.3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BRIVIACT (brivaracétam) (version 8.1 du décembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Idées suicidaires (libellé de classe pour l'ensemble des anti-convulsivants)
Risques importants potentiels	– Sans objet
Informations manquantes	– Données au cours de la grossesse et l'allaitement – Effets à long terme sur la croissance, la fonction endocrinienne ou la maturation sexuelle, le développement neurologique, cognitif et psychomoteur chez les patients pédiatriques

6.3.2.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR disponible couvre la période du 15 janvier 2020 au 14 janvier 2021.

Durant la période couverte par ce PSUR, deux signaux ont été évalués puis réfutés et considérés comme clos (interaction médicamenteuse avec le cannabidiol et diminution du développement/croissance). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

6.3.2.4 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation par la Commission, des modifications de RCP (rectificatif en date du 22/02/2022) principalement en lien avec les extensions d'indications pédiatriques obtenues ont été intégrées (cf. annexe).

La rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP précise :

« [...] *Population pédiatrique*

Le profil de sécurité du brivaracétam observé chez les enfants à partir d'1 mois est comparable au profil de sécurité observé chez les adultes.

Dans les études à long terme, en ouvert, non contrôlées, **des idées suicidaires ont été rapportées chez 4,7 % des patients pédiatriques** évalués à partir de l'âge de 6 ans, (**plus fréquentes chez les adolescents**) comparé à **2,4 % chez les adultes, et des troubles du comportement ont été rapportés chez 24,8 % des patients pédiatriques comparés à 15,1 % chez les adultes**. La majorité des événements étaient d'intensité légère à modérée, non grave et n'ont pas entraîné l'arrêt du médicament étudié. **Un effet indésirable additionnel a été observé chez les enfants : l'hyperactivité psychomotrice (4,7 %).**

Aucun schéma spécifique d'événement indésirable (EI) n'a été identifié chez les enfants à partir d'1 mois et jusqu'à < 4 ans, comparativement à des tranches d'âge pédiatrique plus élevées. Aucune information de sécurité considérée comme significative n'a été identifiée indiquant une incidence accrue d'un EI particulier dans cette tranche d'âge. Les données disponibles chez les enfants de moins de 2 ans étant limitées, le brivaracétam n'est pas indiqué pour cette tranche d'âge. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nouveau-nés. »

6.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'extension pédiatrique des spécialités BRIVIACT (brivaracétam) dans le traitement en association des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire **chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans** inclus présentant une épilepsie.

Pour rappel, chez l'adulte et l'adolescent > 16 ans, l'efficacité de BRIVIACT (brivaracétam) a été démontrée par rapport au placebo au cours de quatre études de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance du brivaracétam à différentes doses chez des patients atteints d'épilepsie partielle, en association avec d'autres traitements antiépileptiques.

Les résultats de l'étude N01358, ayant inclus 768 patients traités pendant 12 semaines, ont montré une différence statistiquement significative entre le brivaracétam à la dose de 100 ou 200 mg/jour et le placebo :

- en termes de taux de répondeurs à 50 % (critère demandé par l'EMA), avec des taux de 38 et 39 % de répondeurs dans les groupes brivaracétam et 22 % dans le groupe placebo soit une différence absolue de 16 à 17 % ;
- en termes de réduction de la fréquence des crises partielles ajustée sur 28 jours (critère demandé par la FDA) avec une réduction relative de 23 % des crises partielles par rapport au placebo.

En ce qui concerne les études N01252 et N01253, la différence entre le groupe traité par brivaracétam 50 mg/jour et le groupe placebo, en termes de fréquence de survenue hebdomadaire de crises partielles a été statistiquement significative, uniquement dans l'étude N01253 (réduction hebdomadaire de 13 % des crises environ).

Aucune étude clinique d'efficacité n'a été conduite dans la population pédiatrique âgée de 2 à 15 ans. L'efficacité du brivaracétam a été extrapolée de l'adulte et l'adolescent > 16 ans aux enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans sur la base de données de pharmacocinétique ayant permis d'établir la posologie validée dans la population pédiatrique concernée et prenant en compte la présumée similitude de la physiopathologie de la maladie entre l'adulte et l'enfant dans cette tranche d'âge.

La qualité de vie n'a pas été évaluée au cours des études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

Le profil de tolérance de BRIVIACT (brivaracétam) chez l'enfant et l'adolescent a été globalement similaire à celui observé dans la population adulte avec comme événements indésirables les plus fréquemment rapportés : des sensations vertigineuses, de la somnolence et des céphalées. **Plusieurs EI ont cependant été rapportés plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent : idées suicidaires (plus fréquent chez les adolescents), troubles du comportement et hyperactivité psychomotrice.**

Compte tenu des données d'efficacité extrapolées de l'adulte et du profil de tolérance globalement similaire à l'adulte rapporté, il n'est pas attendu d'impact de BRIVIACT (brivaracétam) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des enfants et adolescents âgés de 2 à 15 ans comme chez l'adulte et l'adolescent > 16 ans.

En conséquence, BRIVIACT (brivaracétam) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 à 15 ans.

7. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

7.1 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 l'enfant et l'adolescent, 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.
- La spécialité BRIVIACT (brivaracétam) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les enfants et adolescents de 2 à 15 ans inclus.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- BRIVIACT est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et adolescents de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie, en association.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives utilisées chez l'enfant et l'adolescent et en particulier le nombre restreint de formulations galéniques adaptées au jeune enfant,
- de l'absence de réponse partielle au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 à 15 ans, comme chez l'adulte et l'adolescent > 16 ans,

- l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins,

BRIVIACT (brivaracétam) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRIVIACT (brivaracétam) est important dans l'extension d'indication en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie.

Taux de remboursement proposé : 65%

7.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données d'efficacité disponibles chez l'adulte ayant démontré la supériorité du brivaracétam *versus* placebo et l'absence de démonstration robuste de son efficacité *versus* les autres antiépileptiques,
- des données d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 à 15 ans, reposant sur l'extrapolation des résultats d'efficacité observés chez l'adulte et des données de pharmacocinétique,
- du profil de tolérance chez l'enfant et l'adolescent globalement similaire à celui de l'adulte,
- du besoin médical à disposer de nouveaux traitements, qui plus est, avec des formulations galéniques adaptées pour la prise en charge de l'épilepsie en particulier chez le jeune enfant,

la Commission considère que les spécialités BRIVIACT (brivaracétam) utilisées en association n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans inclus présentant une épilepsie.

7.3 Population cible

La population cible de BRIVIACT (brivaracétam) correspond aux enfants et aux adolescents de 2 à 15 ans inclus présentant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation susceptibles de bénéficier de l'association de ce médicament à un autre traitement antiépileptique.

En Europe, la prévalence de l'épilepsie chez l'enfant est estimée entre 4,5 et 5,0‰.

En France, en tenant compte des données de population INSEE au 1^{er} janvier 2022, le nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 16 ans est estimé à 11 849 322¹⁵. L'épilepsie concernerait donc 53 322 à 59 247 enfants en France. Parmi les patients atteints d'épilepsie, les crises d'épilepsies partielles représenteraient 40 à 60% des épilepsies.

Selon les études, 20 à 40% des patients épileptiques seraient susceptibles de bénéficier d'une association de médicaments antiépileptiques. La population cible de BRIVIACT (brivaracétam) dans l'extension d'indication pédiatrique est estimée entre 4 266 et 14 219 enfants et adolescents.

Ainsi, la population cible de BRIVIACT (brivaracétam) dans l'extension d'indication pédiatrique concernée est estimée entre 4 200 et 14 300 enfants et adolescents de 2 à 15 ans inclus.

8. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Concernant le conditionnement de BRIVIACT (brivaracétam) en solution buvable particulièrement adapté au jeune enfant, la Commission signale que le flacon multidoses avec deux dispositifs d'administration gradués en mL (seringues de 5 et 10 mL) tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en mL) 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 BRIVIACT (brivaracétam), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

¹⁵ Données INSEE. Population par sexe et groupe d'âge. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474> (consulté en ligne le 05/12/2022).

9. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 septembre 2022. Date d'examen et d'adoption : 14 décembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	BRIVIACT 10 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 14 comprimés pelliculés (CIP : 34009 300 536 2 1) BRIVIACT 25 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés pelliculés (CIP : 34009 300 536 4 5) BRIVIACT 50 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés pelliculés (CIP : 34009 300 536 5 2) BRIVIACT 75 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés pelliculés (CIP : 34009 300 536 6 9) BRIVIACT 100 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés pelliculés (CIP : 34009 300 536 7 6) BRIVIACT 10 mg/mL, solution buvable – Flacon de 300 ml avec fermeture de sécurité enfant et seringue pour administration orale avec adaptateur (CIP : 34009 300 536 8 3) BRIVIACT 10 mg/mL, solution injectable/pour perfusion – Boîte de 10 flacons de 5 ml (CIP : 34009 300 536 9 0)
Demandeur	UCB PHARMA SA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17), à l'exception de <i>BRIVIACT 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion</i> Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/01/2016 : « BRIVIACT est indiqué en association 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. » Date des rectificatifs et teneur : - 11/07/2018 : extension d'indication pédiatrique chez les enfants à partir de 4 ans - 24/02/2022 : extension d'indication pédiatrique chez les enfants à partir de 2 ans Plan de gestion de risques avec plan de pharmacovigilance comprenant la participation aux registres grossesse des antiépileptiques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N03AX23

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

BRIVIACT, 14 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

10. Annexe : tableau face-face des modifications de RCP depuis la précédente évaluation par la Commission

AMM du 14/01/16	AMM en vigueur (rectificatif en date du 24/02/22)						
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p><i>Briviact est indiqué en association 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.</i></p>	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Briviact est indiqué en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans présentant une épilepsie.</p>						
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Le traitement par brivaracétam peut être initié soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Lors du passage de la voie orale à la voie intraveineuse ou inversement, la dose journalière totale et la fréquence d'administration doivent être maintenues. Le brivaracétam solution injectable/pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Le brivaracétam solution injectable/pour perfusion est une alternative pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible.</p> <p>Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration par voie intraveineuse de brivaracétam deux fois par jour sur des périodes de plus de 4 jours.</p> <p>Le médecin doit prescrire la forme et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose. Il est recommandé au parent et à l'aidant d'administrer Briviact solution orale avec le dispositif de mesure fourni dans la boîte (seringue pour administration orale de 10 mL, ou 5 mL).</p> <p>La posologie recommandée pour les adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans, est résumée dans le tableau suivant. La dose doit être administrée en deux prises égales, à environ 12 heures d'intervalle.</p> <table border="1" data-bbox="1135 1331 2074 1410"> <thead> <tr> <th data-bbox="1135 1331 1373 1410">Dose initiale recommandée</th> <th data-bbox="1373 1331 1655 1410">Dose d'entretien recommandée</th> <th data-bbox="1655 1331 2074 1410">Intervalle thérapeutique *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Dose initiale recommandée	Dose d'entretien recommandée	Intervalle thérapeutique *			
Dose initiale recommandée	Dose d'entretien recommandée	Intervalle thérapeutique *					

La dose initiale recommandée est soit de 50 mg par jour soit de 100 mg par jour, en fonction de l'avis du médecin selon la nécessité de réduire les crises versus les effets indésirables potentiels. Cette dose doit être administrée en deux prises égales, une le matin et une le soir. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée entre 50 mg par jour et 200 mg par jour.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes		
50 mg/jour (ou 100 mg/jour)**	100 mg/jour	50 - 200 mg/jour
Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg		
1 mg/kg/jour (jusqu'à 2 mg/kg/jour)**	2 mg/kg/jour	1 – 4 mg/kg/jour
Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg		
1 mg/kg/jour (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour)**	2,5 mg/kg/jour	1 – 5 mg/kg/jour

* En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être ajustée dans les limites de cet intervalle thérapeutique efficace.

** En fonction de l'évaluation du médecin concernant la nécessité de contrôler les crises

Adultes

Le traitement par brivaracétam peut être initié soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Lors du passage de la voie orale à la voie intraveineuse ou inversement, la dose journalière totale et la fréquence d'administration doivent être maintenues.

La dose initiale recommandée est soit de 50 mg par jour soit de 100 mg par jour, en fonction de l'avis du médecin selon la nécessité de réduire les crises versus les effets indésirables potentiels. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique optimal de 50 mg par jour à 200 mg par jour.

Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus

La dose initiale recommandée est de 50 mg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à 100 mg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 100 mg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 50 mg/jour et 200 mg/jour.

Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à des doses pouvant s'élever jusqu'à 2 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 2 mg/kg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour.

Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour. Le brivaracétam peut également être instauré à des doses pouvant s'élever jusqu'à 2,5 mg/kg/jour en fonction de l'évaluation par le médecin de la nécessité de contrôler les crises. La dose d'entretien recommandée est de 2,5 mg/kg/jour. En fonction de la réponse individuelle de chaque patient, la dose peut être ajustée au sein de l'intervalle thérapeutique efficace de 1 mg/kg/jour à 5 mg/kg/jour.

La dose par prise pour chaque patient doit être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Volume par administration (mL)} = [\text{poids (kg)} \times \text{dose journalière (mg/kg/jour)}] \times 0,05$$

Briviact solution orale est administré avec :

Une seringue de 5 mL (marques de graduation bleues) avec des traits de graduation de 0,1 mL (chaque trait de graduation de 0,1 mL correspond à 1 mg de brivaracétam). Des graduations supplémentaires à 0,25 mL et 0,75 mL commençant à 0,25 mL jusqu'à 5 mL sont présentes.

Une seringue de 10 mL (marques de graduation noires) avec des traits de graduation de 0,25 mL (chaque trait de graduation de 0,25 mL correspond à 2,5 mg de brivaracétam).

Le médecin doit informer le patient de la seringue appropriée devant être utilisée.

Si la dose calculée par prise est de 5 mg (0,5 mL) ou plus et jusqu'à 50 mg (5 mL), la seringue pour administration orale de 5 mL doit être utilisée.

Si la dose calculée par prise est supérieure à 50 mg (5 mL), la seringue pour administration orale plus grande de 10 ml doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie au trait de graduation le plus proche. Si la dose calculée est équidistante entre deux traits de graduation, le trait de graduation le plus grand doit être utilisé.

Le tableau ci-dessous donne des exemples de volume de solution orale par prise en fonction de la dose prescrite et du poids. Le volume précis de solution orale doit être calculé en fonction du poids exact de l'enfant.

Il convient de noter que le dosage est limité aux graduations disponibles sur les seringues. Ainsi, pour un patient qui a besoin d'une dose de 2,15 mL, le volume appliqué doit être arrondi à 2,2 mL car la seringue de 5 mL ne peut délivrer que 2,1 mL ou 2,2 mL. De même un volume de 1,13 mL devrait être arrondi à un volume administré de 1,1 mL.

Volumes de solution orale à administrer par prise pour des adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes				
Dose prescrite	Pour une dose de 50 mg/jour	Pour une dose de 100 mg/jour	Pour une dose of 150 mg/jour	Pour une dose of 200 mg/jour

	25 mg/prise	50 mg/prise	75 mg/prise	100 mg/prise
Seringue recommandée	5 mL		10 mL	
Poids	Volume administré		Volume administré	
50 kg ou plus	2,5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7,5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)

	Volumés de solution orale à administrer par prise pour des adolescents et enfants pesant entre 20 kg et moins de 50 kg			
Dose prescrite	Pour une dose de 1 mg/kg/jour 0,05 mL/kg/prise (ce qui correspond à 0,5 mg/kg/prise)	Pour une dose de 2 mg/kg/jour 0,1 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1 mg/kg/prise)	Pour une dose de 3 mg/kg/jour 0,15 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1,5 mg/kg/prise)	Pour une dose de 4 mg/kg/jour 0,2 mL/kg/prise (ce qui correspond à 2 mg/kg/prise)
Seringue recommandée	5 mL		5 mL ou 10 mL*	
Poids	Volume administré		Volume administré	
20 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)
25 kg	1,25 mL (12,5 mg)	2,5 mL (25 mg)	3,75 mL (37,5 mg)	5 mL (50 mg)
30 kg	1,5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4,5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)

35 kg	1,75 mL (17,5 mg)	3,5 mL (35 mg)	5,25 mL (52,5 mg)	7 mL (70 mg)
40 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)
45 kg	2,25 mL (22,5 mg)	4,5 mL (45 mg)	6,75 mL (67,5 mg)	9 mL (90 mg)
* Pour un volume supérieur à 5 mL et jusqu'à 10 mL, le patient doit être informé d'utiliser la seringue pour administration orale de 10 mL				

Volumes de solution orale à administrer par prise pour des enfants pesant entre 10 kg et moins de 20 kg

Dose prescrite	Pour une dose de 1 mg/kg/jour	Pour une dose de 2,5 mg/kg/jour	Pour une dose de 3 mg/kg/jour	Pour une dose de 4 mg/kg/jour	Pour une dose de 5 mg/kg/jour
	0,05 mL/kg/prise (ce qui correspond à 0,5 mg/kg/prise)	0,125 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1,25 mg/kg/prise)	0,15 mL/kg/prise (ce qui correspond à 1,5 mg/kg/prise)	0,2 mL/kg/prise (ce qui correspond à 2 mg/kg/prise)	0,25 mL/kg/prise (ce qui correspond à 2,5 mg/kg/prise)
Seringue recommandée : 5 mL					
Poids	Volume administré				
10 kg	0,5 mL (5 mg)	1,25 mL (12,5 mg)	1,5 mL (15 mg)	2 mL (20 mg)	2,5 mL (25 mg)
12 kg	0,6 mL (6 mg)	1,5 mL (15 mg)	1,8 mL (18 mg)	2,4 mL (24 mg)	3,0 mL (30 mg)
14 kg	0,7 mL (7 mg)	1,75 mL (17,5 mg)	2,1 mL (21 mg)	2,8 mL (28 mg)	3,5 mL (35 mg)

15 kg	0,75 mL (7,5 mg)	1,9 mL (19,0 mg)	2,25 mL (22,5 mg)	3 mL (30 mg)	3,75 mL (37,5 mg)
-------	---------------------	---------------------	----------------------	-----------------	----------------------

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, le patient doit prendre une seule dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le matin ou le soir. Cela peut empêcher la concentration plasmatique de brivaracétam de diminuer en dessous de la concentration efficace et prévenir la réapparition de crises convulsives.

Arrêt du traitement

Si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer progressivement la dose par paliers de 50 mg par jour chaque semaine.

Après une semaine de traitement à la dose de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour est recommandée.

Populations particulières

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée.

Insuffisance rénale

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, le patient doit prendre une seule dose dès que possible et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le matin ou le soir. Cela peut empêcher la concentration plasmatique de brivaracétam de diminuer en dessous de la concentration efficace et prévenir la réapparition de crises convulsives.

Arrêt du traitement

Pour les patients âgés de 16 ans et plus, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer progressivement la dose par paliers de 50 mg par jour chaque semaine.

Pour les patients de moins de 16 ans, si le traitement par brivaracétam doit être arrêté, il est recommandé de diminuer la dose de moitié au maximum chaque semaine, jusqu'à ce que la dose de 1 mg/kg/jour (pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg) ou 50 mg/jour (pour les patients dont le poids corporel est de 50 kg ou plus) soit atteinte.

Après une semaine de traitement à la dose de 50 mg par jour, une dernière semaine de traitement à la dose de 20 mg par jour est recommandée.

Populations particulières

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

L'expérience clinique chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée.

Atteinte rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). En raison du manque de données, le brivaracétam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

Insuffisance hépatique

L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les patients présentant une maladie hépatique chronique. Une dose initiale de 50 mg par jour doit être envisagée. Une dose quotidienne maximale de 150 mg administrée en deux prises égales est recommandée quel que soit le stade d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du brivaracétam chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir rubrique 5.2). En raison du manque de données, le brivaracétam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

D'après les données disponibles chez les adultes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques présentant une atteinte rénale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

L'exposition au brivaracétam est augmentée chez les adultes présentant une maladie hépatique chronique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les doses ajustées suivantes, administrées en 2 prises égales à environ 12 heures d'intervalle, sont recommandées quel que soit le stade de l'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique.

Âge et poids corporel	Dose initiale recommandée	Dose quotidienne maximale recommandée
Adolescents et enfants pesant 50 kg ou plus, et adultes	50 mg/jour	150 mg/jour
Adolescents et enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg	1 mg/kg/jour	3 mg/kg/jour
Enfants pesant de 10 kg à moins de 20 kg	1 mg/kg/jour	4 mg/kg/jour

Patients pédiatriques de moins de 2 ans

L'efficacité du brivaracétam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'a pas encore été établie.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de brivaracétam doivent être avalés entiers avec une boisson, et peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

La solution buvable de brivaracétam peut être diluée dans l'eau ou dans du jus de fruit peu de temps avant d'être avalée et peut être prise avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Une sonde nasogastrique ou de gastrostomie peut être utilisée lors de l'administration de la solution buvable de brivaracétam.

- Bolus intraveineux : le brivaracétam peut être administré en bolus intraveineux sans dilution.
- Perfusion intraveineuse : le brivaracétam peut être dilué dans un diluant compatible et administré en perfusion intraveineuse de 15 minutes (voir rubrique 6.6). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de brivaracétam doivent être avalés entiers avec une boisson, et peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Les patients ne pouvant pas avaler de comprimés entiers ou les patients pour lesquels la dose ne peut être atteinte avec des comprimés entiers doivent utiliser Briviact 10 mg/ml en solution orale.

La solution buvable de brivaracétam peut être diluée dans l'eau ou dans du jus de fruit peu de temps avant d'être avalée et peut être prise avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Une sonde nasogastrique ou de gastrostomie peut être utilisée lors de l'administration de la solution buvable de brivaracétam.

Briviact solution orale est fourni avec une seringue pour administration orale de 5 mL et une de 10 mL et leur adaptateur.

Les instructions d'utilisation sont mentionnées dans la notice.

- Bolus intraveineux : le brivaracétam peut être administré en bolus intraveineux sans dilution.
- Perfusion intraveineuse : le brivaracétam peut être dilué dans un diluant compatible et administré en perfusion intraveineuse de 15 minutes (voir rubrique 6.6). Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

L'injection de brivaracétam en bolus ou en perfusion intraveineuse n'a pas été étudiée dans des conditions aiguës, par exemple l'état de mal épileptique, et n'est donc pas recommandée dans de telles conditions.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

[...]

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres substances sur la pharmacocinétique du brivaracétam

Les données in vitro suggèrent que le brivaracétam présente un faible potentiel d'interactions. La principale voie de biotransformation du brivaracétam est par hydrolyse non dépendante du CYP. Une seconde voie de biotransformation implique une hydroxylation médiée par le CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

Les concentrations plasmatiques de brivaracétam peuvent augmenter en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 (par exemple : fluconazole, fluvoxamine), mais le risque d'une interaction cliniquement pertinente due à cette isoenzyme est considéré comme faible.

[...]

Médicaments antiépileptiques

Les interactions potentielles entre le brivaracétam (50 mg/jour à 200 mg/jour) et d'autres antiépileptiques ont été étudiées dans une analyse poolée des concentrations plasmatiques des médicaments observées dans toutes les études de phases II et III, par une analyse pharmacocinétique de population des études contrôlées versus placebo, et dans des

L'injection de brivaracétam en bolus ou en perfusion intraveineuse n'a pas été étudiée dans des conditions aiguës, par exemple l'état de mal épileptique, et n'est donc pas recommandée dans de telles conditions.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

[...]

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du brivaracétam

Les données in vitro suggèrent que le brivaracétam présente un faible potentiel d'interactions. La principale voie de biotransformation du brivaracétam est par hydrolyse non dépendante du CYP. Une seconde voie de biotransformation implique une hydroxylation médiée par le CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

Les concentrations plasmatiques de brivaracétam peuvent augmenter en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 (par exemple : fluconazole, fluvoxamine), mais le risque d'une interaction cliniquement pertinente due à cette isoenzyme est considéré comme faible. Les données cliniques actuellement disponibles sont limitées et suggèrent que l'administration concomitante de cannabidiol pourrait accroître l'exposition plasmatique au brivaracétam, possiblement par inhibition du CYP2C19. La pertinence clinique est cependant incertaine.

[...]

Médicaments antiépileptiques

Les interactions potentielles entre le brivaracétam (50 mg/jour à 200 mg/jour) et d'autres antiépileptiques ont été étudiées dans une analyse poolée des concentrations plasmatiques des médicaments observées dans toutes les études cliniques de phases II et III, par une analyse pharmacocinétique de population des études contrôlées versus placebo, et

études spécifiques d'interactions médicamenteuses (pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et topiramate). L'effet des interactions sur la concentration plasmatique est présenté dans le tableau 1 (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ », l'aire sous la courbe en fonction du temps par « AUC » et la concentration maximale observée par « Cmax »).

Tableau 1 : Interactions entre le brivaracétam et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE)

MAE coadministré	Influence du MAE sur la concentration plasmatique du brivaracétam	Influence du brivaracétam sur la concentration plasmatique du MAE
Carbamazépine	AUC 29 % ↓ Cmax 13 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Carbamazépine - Aucune Epoxy-carbamazépine ↑ (voir ci-dessous) Aucun ajustement posologique nécessaire
Clobazam	Pas de données disponibles	Aucune
Clonazépam	Pas de données disponibles	Aucune
Lacosamide	Pas de données disponibles	Aucune
Lamotrigine	Aucune	Aucune
Lévétiracétam	Aucune	Aucune
Oxcarbazépine	Aucune	Aucune (dérivé monohydroxy (DMH))
Phénobarbital	AUC 19 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune
Phénytoïne	AUC 21 % ↓	Aucune a AUC 20 % ↑

dans des études spécifiques d'interactions médicamenteuses (pour les antiépileptiques suivants : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et topiramate). L'effet des interactions sur la concentration plasmatique est présenté dans le tableau 1 (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ », l'aire sous la courbe en fonction du temps par « AUC » et la concentration maximale observée par « Cmax »).

Tableau 1 : Interactions entre le brivaracétam et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE)

MAE coadministré	Influence du MAE sur la concentration plasmatique du brivaracétam	Influence du brivaracétam sur la concentration plasmatique du MAE
Carbamazépine	AUC 29 % ↓ Cmax 13 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Carbamazépine - Aucune Epoxy-carbamazépine ↑ (voir ci-dessous) Aucun ajustement posologique nécessaire
Clobazam	Pas de données disponibles	Aucune
Clonazépam	Pas de données disponibles	Aucune
Lacosamide	Pas de données disponibles	Aucune
Lamotrigine	Aucune	Aucune
Lévétiracétam	Aucune	Aucune
Oxcarbazépine	Aucune	Aucune (dérivé monohydroxy (DMH))
Phénobarbital	AUC 19 % ↓ Aucun ajustement posologique nécessaire	Aucune
Phénytoïne	AUC 21 % ↓	Aucune a AUC 20 % ↑

	Aucun ajustement posologique nécessaire	a Cmax 20 % ↑
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

Carbamazépine

Le brivaracétam est un inhibiteur modéré réversible de l'époxyde hydrolyase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'époxy-carbamazépine, un métabolite actif de la carbamazépine. Dans les études contrôlées, les concentrations plasmatiques d'époxy-carbamazépine étaient augmentées en moyenne de 37 %, 62 % et 98 % avec peu de variabilité aux doses de brivaracétam de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour respectivement. Aucun risque de sécurité n'a été observé. Il n'y a pas eu d'effet additif de brivaracétam et valproate sur l'aire sous la courbe de l'époxy-carbamazépine

[...]

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble des études contrôlées et non contrôlées menées chez des patients épileptiques, 2 388 patients ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 1 740 ont été traités pendant ≥ 6 mois, 1 363 pendant ≥ 12 mois, 923 pendant ≥ 24 mois et 569 pendant ≥ 60 mois (5 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec brivaracétam ont été : somnolence (14,3 %) et sensations vertigineuses (11,0 %). Les effets indésirables ont été généralement de sévérité légère à modérée. Une incidence plus élevée des cas de somnolence et de fatigue

	Aucun ajustement posologique nécessaire	a Cmax 20 % ↑
Prégabaline	Pas de données disponibles	Aucune
Topiramate	Aucune	Aucune
Acide valproïque	Aucune	Aucune
Zonisamide	Pas de données disponibles	Aucune

Carbamazépine

Le brivaracétam est un inhibiteur modéré réversible de l'époxyde hydrolyase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'époxy-carbamazépine, un métabolite actif de la carbamazépine. Dans les études **cliniques** contrôlées, les concentrations plasmatiques d'époxy-carbamazépine étaient augmentées en moyenne de 37 %, 62 % et 98 % avec peu de variabilité aux doses de brivaracétam de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour respectivement. Aucun risque de sécurité n'a été observé. Il n'y a pas eu d'effet additif de brivaracétam et valproate sur l'aire sous la courbe de l'époxy-carbamazépine.

[...]

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec brivaracétam ont été : somnolence (14,3 %) et sensations vertigineuses (11,0 %). Les effets indésirables ont été généralement de sévérité légère

(8,2 %) a été rapportée avec l'augmentation de la dose. Les types des effets indésirables rapportés pendant les 7 premiers jours de traitement ont été comparables à ceux observés pendant la période complète de traitement.

Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été respectivement de 3,5 %, 3,4 % et 4,0 % chez les patients randomisés aux doses de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour de brivaracétam et de 1,7 % chez les patients randomisés sous placebo. Les effets indésirables ayant entraîné le plus fréquemment l'arrêt du traitement par brivaracétam ont été sensations vertigineuses (0,8 %) et convulsions (0,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés dans l'ensemble de la base de données de sécurité des études cliniques du brivaracétam sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables rapportés dans les études cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, insomnie, irritabilité

à modérée. Une incidence plus élevée des cas de somnolence et de fatigue a été rapportée avec l'augmentation de la dose.

Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été respectivement de 3,5 %, 3,4 % et 4,0 % chez les patients randomisés aux doses de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour de brivaracétam et de 1,7 % chez les patients randomisés sous placebo. Les effets indésirables ayant entraîné le plus fréquemment l'arrêt du traitement par brivaracétam ont été sensations vertigineuses (0,8 %) et convulsions (0,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés dans la base de données de sécurité des 3 études cliniques contrôlées versus placebo, à dose fixe, chez les sujets ≥ 16 ans, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables rapportés dans les études cliniques
Infections et infestations	Fréquent	Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité de type I
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit

	Peu fréquent	Idées suicidaires, trouble psychotique, agressivité, agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence
	Fréquent	Convulsion, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

Description d'effets indésirables sélectionnés

Une neutropénie a été rapportée chez 0,5 % (6/1 099) des patients traités par brivaracétam et 0 % (0/459) des patients sous placebo. Quatre de ces sujets présentaient une diminution du nombre de neutrophiles à l'inclusion, et ont présenté une diminution supplémentaire du nombre de neutrophiles après l'introduction de brivaracétam. Aucun des 6 cas de neutropénie n'était sévère, n'a requis de traitement spécifique ou n'a conduit à l'arrêt du brivaracétam et aucun n'a présenté d'infections associées.

Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés chez 0,3 % (3/1 099) des patients traités par brivaracétam et 0,7 % (3/459) des patients sous placebo. Dans les études cliniques à court terme du brivaracétam menées chez des patients atteints d'épilepsie, il n'a pas été observé de cas de suicide ni de tentative de suicide. Ces événements ont toutefois été rapportés dans les études d'extension en ouvert (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, insomnie, irritabilité
	Peu fréquent	Idées suicidaires, trouble psychotique, agressivité, agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence
	Fréquent	Convulsion, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

Description d'effets indésirables sélectionnés

Une neutropénie a été rapportée chez 0,5 % (6/1 099) des patients traités par brivaracétam et 0 % (0/459) des patients sous placebo. Quatre de ces sujets présentaient une diminution du nombre de neutrophiles à l'inclusion, et ont présenté une diminution supplémentaire du nombre de neutrophiles après l'introduction de brivaracétam. Aucun des 6 cas de neutropénie n'était sévère, n'a requis de traitement spécifique ou n'a conduit à l'arrêt du brivaracétam et aucun n'a présenté d'infections associées.

Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés chez 0,3 % (3/1 099) des patients traités par brivaracétam et 0,7 % (3/459) des patients sous placebo. Dans les études cliniques à court terme du brivaracétam menées chez des patients atteints d'épilepsie, il n'a pas été observé de cas de suicide ni de tentative de suicide. Ces événements ont toutefois été rapportés dans les études d'extension en ouvert (voir rubrique 4.4).

Généralement, les effets indésirables après administration intraveineuse ont semblé similaires à ceux observés après administration orale. L'administration intraveineuse a été associée à des douleurs au point de perfusion chez 2,8 % des patients.

Etudes d'extension en ouvert

Chez les patients suivis dans les études d'extension en ouvert, sur une durée allant jusqu'à 8 ans, le profil de sécurité a été comparable à celui observé dans les études contrôlées versus placebo à court terme.

Population pédiatrique

Les données de sécurité issues des études en ouvert chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 16 ans sont limitées. Au total, 152 enfants (âgés de 1 mois à moins de 16 ans) ont été traités par brivaracétam dans une étude de pharmacocinétique et dans l'étude de suivi associée. D'après les données disponibles limitées, les effets indésirables considérés par l'investigateur comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient somnolence (10 %), diminution de l'appétit (8 %), fatigue (5 %) et diminution du poids (5 %). Le profil de sécurité apparaît cohérent avec celui connu chez l'adulte.

Aucune donnée n'est disponible sur le neurodéveloppement. Il n'y a pas actuellement de données cliniques disponibles chez les nouveau-nés.

4.9 Surdosage

Généralement, les effets indésirables après administration intraveineuse ont semblé similaires à ceux observés après administration orale. L'administration intraveineuse a été associée à des douleurs au point de perfusion chez 2,8 % des patients.

Des réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (type I) ont été rapportées chez un faible nombre de patients traités par brivaracétam (9/3022) au cours du développement clinique.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du brivaracétam observé chez les enfants à partir d'1 mois est comparable au profil de sécurité observé chez les adultes. Dans les études à long terme, en ouvert, non contrôlées, des idées suicidaires ont été rapportées chez 4,7 % des patients pédiatriques évalués à partir de l'âge de 6 ans (plus fréquent chez les adolescents) comparé à 2,4 % chez les adultes, et des troubles du comportement ont été rapportés chez 24,8 % des patients pédiatriques comparé à 15,1 % chez les adultes. La majorité des événements étaient d'intensité légère à modérée, non grave et n'ont pas entraîné l'arrêt du médicament étudié. Un effet indésirable additionnel a été observé chez les enfants : l'hyperactivité psychomotrice (4,7 %).

Aucun profil spécifique d'événements indésirables (EI) n'a été identifié chez les enfants à partir d'1 mois et jusqu'à < 4 ans, comparativement à des tranches d'âge pédiatrique plus élevées. Aucune information de sécurité considérée comme significative n'a été identifiée indiquant une incidence accrue d'un EI particulier dans cette tranche d'âge. Les données disponibles chez les enfants de moins de 2 ans étant limitées, le brivaracétam n'est pas indiqué pour cette tranche d'âge. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nouveau-nés.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec du brivaracétam chez l'homme est limitée. Somnolence et sensations vertigineuses ont été rapportées chez un volontaire sain ayant reçu une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam.

[...]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Traitement par lévétiracétam

[...]

Etudes d'extension en ouvert

Parmi l'ensemble des études, 81,7 % des patients ayant terminé les études randomisées ont été inclus dans les études d'extension en ouvert à long terme. A partir de l'inclusion dans les études randomisées, 5,3 % des patients traités par brivaracétam pendant 6 mois (n = 1 500) ont été libres de crises versus 4,6 % et 3,7 % des patients traités pendant respectivement 12 mois (n = 1 188) et 24 mois (n = 847). Cependant, une proportion élevée de sujets (26 %) ayant interrompu les études en ouvert pour manque d'efficacité, un biais de sélection a pu survenir, car les sujets ayant poursuivi l'étude ont mieux répondu que ceux l'ayant terminé prématurément.

Population pédiatrique

Symptômes

L'expérience clinique de surdosage avec le brivaracétam chez l'homme est limitée. Somnolence et sensations vertigineuses ont été rapportées chez un volontaire sain ayant reçu une dose unique de 1 400 mg de brivaracétam.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés après un surdosage avec le brivaracétam : nausées, vertiges, troubles de l'équilibre, anxiété, fatigue, irritabilité, agressivité, insomnie, dépression et idées suicidaires. En général, les effets indésirables associés à un surdosage avec le brivaracétam étaient cohérents avec les effets indésirables connus du brivaracétam.[...]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Traitement par lévétiracétam

[...]

Etudes d'extension en ouvert

Parmi l'ensemble des études, 81,7 % des patients ayant terminé les études randomisées ont été inclus dans les études d'extension en ouvert à long terme. A partir de l'inclusion dans les études randomisées, 5,3 % des patients traités par brivaracétam pendant 6 mois (n = 1 500) ont été libres de crises versus 4,6 % et 3,7 % des patients traités pendant respectivement 12 mois (n = 1 188) et 24 mois (n = 847). Cependant, une proportion élevée de sujets (26 %) ayant interrompu les études en ouvert pour manque d'efficacité, un biais de sélection a pu survenir, car les sujets ayant poursuivi l'étude ont mieux répondu que ceux l'ayant terminé prématurément.

Chez les patients suivis au cours des études d'extension en ouvert, sur une durée allant jusqu'à 8 ans, le profil de sécurité a été comparable à celui observé dans les études contrôlées versus placebo à court terme.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance du brivaracétam dans la population pédiatrique n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). Chez ces patients, le brivaracétam a été évalué dans une étude de pharmacocinétique en ouvert de courte durée et dans une étude d'extension en ouvert en cours, menées chez 152 patients âgés de 1 mois à 16 ans (voir rubrique 5.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le brivaracétam dans un ou

Chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les crises partielles ont une physiopathologie similaire à celles observées chez les adolescents et les adultes. L'expérience acquise sur les médicaments antiépileptiques laisse supposer que les résultats des études d'efficacité menées chez les adultes peuvent être extrapolés aux enfants à partir de 2 ans, à condition que des ajustements posologiques pédiatriques soient définis et que le profil de sécurité soit établi (voir rubriques 5.2 et 4.8). Les posologies chez les patients à partir de 2 ans ont été définies par des ajustements de dose en fonction du poids, établis pour obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez les adultes traités par des doses efficaces (voir rubrique 5.2).

Une étude de tolérance à long terme, non contrôlée, en ouvert a inclus des enfants (âgés d'1 mois à moins de 16 ans) ayant poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), des enfants qui ont poursuivi le traitement après avoir terminé l'étude de sécurité pour la forme IV et des enfants recrutés directement pour cette étude de tolérance. Les enfants recrutés directement pour cette étude ont reçu une dose initiale de brivaracétam d'1 mg/kg/jour et, en fonction de la réponse et de la tolérance, la dose a été augmentée jusqu'à 5 mg/kg/jour en doublant la dose chaque semaine. Aucun enfant n'a reçu une dose supérieure à 200 mg/jour. Pour les enfants pesant 50 kg ou plus, la dose initiale de brivaracétam était de 50 mg/jour et, en fonction de la réponse et de la tolérance, la dose a été augmentée jusqu'à un maximum de 200 mg/jour en augmentant la dose de 50 mg/jour chaque semaine.

Dans les études poolées de sécurité et de pharmacocinétique menées en ouvert, en association, 186 enfants présentant des crises partielles dans la tranche d'âge d'1 mois à < 16 ans, ont reçu du brivaracétam, parmi lesquels 149 ont été traités pendant ≥ 3 mois, 138 pendant ≥ 6 mois, 123 pendant ≥ 12 mois, 107 pendant ≥ 24 mois, et 90 pendant ≥ 36 mois.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le brivaracétam dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique dans l'indication de

plusieurs sous-groupes de population pédiatrique dans l'indication de crises d'épilepsie partielles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Biotransformation

Le brivaracétam est métabolisé principalement par hydrolyse de la fraction amide pour former l'acide carboxylique correspondant (environ 60 % de l'élimination) et secondairement par hydroxylation sur la chaîne latérale propyle (environ 30 % de l'élimination). L'hydrolyse de la fraction amide entraînant la formation du métabolite acide carboxylique (34 % de la dose retrouvés dans les urines) fait intervenir des amidases hépatiques et extra-hépatiques. In vitro, l'hydroxylation du brivaracétam est due principalement au CYP2C19. Les deux métabolites sont ensuite métabolisés pour former un acide hydroxylé commun. In vivo chez l'homme, la formation du métabolite hydroxylé est diminuée de 10 fois chez les sujets présentant des mutations inefficaces du CYP2C19 tandis que la concentration de brivaracétam sous forme inchangée est augmentée respectivement de 22 % ou 42 % chez les sujets porteurs de mutations sur l'un ou les deux allèles. Les trois métabolites sont pharmacologiquement inactifs.

[...]

Interactions avec d'autres médicaments

Le brivaracétam est éliminé par de multiples voies dont l'excrétion rénale, l'hydrolyse non médiée par le CYP et des oxydations médiées par le CYP. In vitro, le brivaracétam n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine humaine (P-gp), ni des protéines de multirésistance aux médicaments (MRP1 et 2), et probablement pas des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et OATP1B3. Les essais in vitro ont montré qu'aucun inhibiteur des isoenzymes du CYP (par exemple CYP1A, 2C8, 2C9, 2D6 et 3A4) ne devrait avoir d'effet significatif sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du brivaracétam.

crises d'épilepsie partielles (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation en pédiatrie).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Biotransformation

Le brivaracétam est métabolisé principalement par hydrolyse de la fraction amide pour former l'acide carboxylique correspondant (environ 60 % de l'élimination) et secondairement par hydroxylation sur la chaîne latérale propyle (environ 30 % de l'élimination). L'hydrolyse de la fraction amide entraînant la formation du métabolite acide carboxylique (34 % de la dose retrouvés dans les urines) fait intervenir des amidases hépatiques et extra-hépatiques. In vitro, l'hydroxylation du brivaracétam est due principalement au CYP2C19. Les deux métabolites sont ensuite métabolisés pour former un acide hydroxylé commun **formé principalement par hydroxylation de la chaîne latérale propyle sur le métabolite acide carboxylique (principalement par CYP2C9)**. In vivo chez l'homme, la formation du métabolite hydroxylé est diminuée de 10 fois chez les sujets présentant des mutations inefficaces du CYP2C19 tandis que la concentration de brivaracétam sous forme inchangée est augmentée respectivement de 22 % ou 42 % chez les sujets porteurs de mutations sur l'un ou les deux allèles. Les trois métabolites sont pharmacologiquement inactifs.

[...]

Interactions avec d'autres médicaments

Le brivaracétam est éliminé par de multiples voies dont l'excrétion rénale, l'hydrolyse non médiée par le CYP et des oxydations médiées par le CYP. In vitro, le brivaracétam n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine humaine (P-gp), ni des protéines de multirésistance aux médicaments (MRP1 et 2), et probablement pas des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et OATP1B3.

Les essais in vitro ont montré qu'aucun inhibiteur des isoenzymes du CYP (par exemple CYP1A, **CYP2C8**, **CYP2C9**, **CYP2D6** et **CYP3A4**) ne devrait avoir d'effet significatif sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du brivaracétam.

In vitro, brivaracétam n'est pas inhibiteur des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 3A4, ni des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OCT1 à des concentrations cliniquement pertinentes. In vitro, brivaracétam n'est pas inducteur du CYP1A2.

[...]

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique menée chez 99 sujets âgés de 1 mois à moins de 16 ans recevant du brivaracétam solution buvable, les concentrations plasmatiques étaient dose-proportionnelles dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a indiqué qu'avec la dose de 2,0 mg/kg deux fois par jour, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre est similaire à celle atteinte chez les adultes recevant 100 mg deux fois par jour.

In vitro, brivaracétam n'est pas inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, ni des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OCT1 à des concentrations cliniquement pertinentes. In vitro, brivaracétam n'est pas inducteur du CYP1A2.

[...]

Population pédiatrique

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée, chez 99 sujets dont l'âge était compris entre 1 mois et < 16 ans, pendant 3 semaines, sur la base d'une titration hebdomadaire fixe de la solution orale de brivaracétam en 3 paliers. Le brivaracétam a été administré à des doses croissantes hebdomadaires d'environ 1 mg/kg/jour, 2 mg/kg/jour et 4 mg/kg/jour. Toutes les doses ont été ajustées en fonction du poids et n'ont pas dépassé un maximum de 50 mg/jour, 100 mg/jour et 200 mg/jour. À la fin de la période d'évaluation, les sujets pouvaient intégrer une étude de suivi à long terme en continuant à la dernière dose reçue (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques ont été proportionnelles à la dose dans toutes les tranches d'âge. Le modèle de pharmacocinétique de population a été effectué sur des données de concentration plasmatique éparses recueillies au cours de l'étude PK de 3 semaines, et lors de l'étude de suivi à long terme en cours. 232 patients pédiatriques atteints d'épilepsie, âgés de 2 mois à 17 ans, ont été inclus dans l'analyse. Celle-ci indiquait que des doses de 5,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 10 et 20 kg) et 4,0 mg/kg/jour (poids corporel compris entre 20 et 50 kg) présentaient la même concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre que celle atteinte chez les adultes recevant 200 mg par jour. La clairance plasmatique estimée a été de 0,96 L/h, 1,61 L/h, 2,18 L/h et 3,19 L/h pour les enfants pesant respectivement 10 kg, 20 kg, 30 kg et 50 kg. En comparaison, la clairance plasmatique a été estimée à 3,58 l/h chez les patients adultes (pesant 70 kg).

Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique chez les nouveau-nés.