

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} avril 2015**LEVIDCEN 250 mg, granulés enrobés en sachet**

Boîte de 60 (CIP : 34009 279 969 7 9)

LEVIDCEN 500 mg, granulés enrobés en sachet

Boîte de 60 (CIP : 34009 279 975 7 0)

LEVIDCEN 750 mg, granulés enrobés en sachet

Boîte de 60 (CIP : 34009 279 982 3 2)

LEVIDCEN 1000 mg, granulés enrobés en sachet

Boîte de 60 (CIP : 34009 279 989 8 0)

Laboratoire ADVICENNE

DCI	Lévétiracétam
Code ATC (2014)	N03AX14 (antiépileptiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« LEVIDCEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p> <p>LEVIDCEN est indiqué en association :</p> <ul style="list-style-type: none">• dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.• dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.• dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. »

SMR	Important
ASMR	Les spécialités LEVIDCEN, granulés enrobés n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de LEVIDCEN, granulés enrobés dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie est celle de KEPPRA, solution buvable et de ses génériques. La solution buvable de lévétiracétam est la forme galénique à utiliser chez le nourrisson et chez l'enfant dont le poids est inférieur à 25 kg.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure décentralisée) : 20/10/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AX Autres Antiépileptiques N03AX14 lévétiracétam

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités LEVIDCEN, enregistrées selon une procédure hybride (article 10.3 de la directive 2001/83/EC). KEPPRA¹, comprimé pelliculé est le produit de référence.

LEVIDCEN est une nouvelle forme galénique du lévétiracétam.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LEVIDCEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

LEVIDCEN est indiqué en association:

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. »

04 POSOLOGIE

Cf RCP.

« [...] »

¹ HAS - Avis de renouvellement d'inscription KEPPRA du 17 avril 2013

Population pédiatrique

[...]

Traitement en association chez le nourrisson (6 à 23 mois), l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg

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

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

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

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :

Poids	Dose initiale : 10 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale : 30 mg/kg 2 fois par jour
6 kg (1)	60 mg (0,6 ml) 2 fois par jour	180 mg (1,8 ml) 2 fois par jour
10 kg (1)	100 mg (1 ml) 2 fois par jour	300 mg (3 ml) 2 fois par jour
15 kg (1)	150 mg (1,5 ml) 2 fois par jour	450 mg (4,5 ml) 2 fois par jour
20 kg (1)	200 mg (2 ml) 2 fois par jour	600 mg (6 ml) 2 fois par jour
25 kg	250 mg 2 fois par jour	750 mg 2 fois par jour
À partir de 50 kg (2)	500 mg 2 fois par jour	1 500 mg 2 fois par jour

(1) **Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Lévétiracétam 100 mg/ml, solution buvable.**

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

Traitement en association chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois.

La solution buvable est la forme à utiliser chez le nourrisson.

Mode d'administration

Les granulés enrobés doivent être pris par voie orale avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en-dehors des repas. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

Les granulés enrobés peuvent également être mis en suspension dans au moins 10 ml d'eau et administrés par une sonde d'alimentation qui devra être rincée deux fois à l'aide de 10 ml d'eau immédiatement après administration. Si cette méthode d'administration est utilisée, la préparation de la suspension doit être réalisée juste avant l'administration. »

05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge du lévétiracétam, granulés enrobés au niveau international (laboratoire DESITIN²) :

Pays	Date de l'AMM	Date de prise en charge (dans l'indication)
		Remboursement 100%
Royaume-Uni	07.06.2012	09.10.2013
Allemagne	28.01.2011	28.01.2011
Danemark	24.06.2011	-
Norvège	30.09.2011	20.10.2011
Suède	15/12/2011	26.08.2011
Suisse	08.03.2011	25.03.2011
Espagne	08.11.2011	01.06.2012
Portugal	19/06/2012	01.09.2012
République Tchèque	06/04/2011	10.08.2012
Slovaquie	19.07.2011	13.10.2011
Roumanie	29.07.2011	01.10.2011

² ADVICENNE a signé un accord de licence avec DESITIN en vue de commercialiser le produit.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le dossier d'enregistrement de LEVIDCEN repose sur deux études de bioéquivalence, réalisées chez le volontaire sain, ayant comparé le lévétiracétam, granulés enrobés (LEVIDCEN) et le lévétiracétam, comprimé pelliculé (KEPPRA, spécialité de référence), aux doses de 1 000 mg (LEV-001/K) et 1 500 mg (LEV-002/K).³

Le laboratoire a aussi déposé les résultats d'une étude observationnelle (LEV-003/K) réalisée chez 395 patients suivis sur une période de 8 semaines de traitement par LEVIDCEN.⁴

06.2 Tolérance

Depuis la mise sur le marché de lévétiracétam Desitin®, en janvier 2011, trois rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs) ont été soumis aux Autorités, le dernier PSUR disponible couvre la période du 1^{er} juin 2012 au 30 novembre 2012. Le prochain PSUR couvrira la période du 30 novembre 2012 au 30 novembre 2015.

D'après le dernier PSUR, l'exposition au lévétiracétam Desitin® depuis sa première commercialisation a été estimée à plus de 11 000 patient-années. Les PSURs successifs n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

06.3 Résumé & discussion

LEVIDCEN est une alternative thérapeutique aux spécialités de lévétiracétam sous forme de solution buvable déjà disponibles. Cependant, la solution buvable reste la forme à utiliser chez le nourrisson âgé de 1 à 6 mois et les conditionnements primaires de LEVIDCEN, granulés enrobés ne sont pas adaptés aux posologies de lévétiracétam préconisés chez l'enfant dont le poids est inférieur à 25 kg.

06.4 Programme d'études

Le laboratoire ne fait pas état d'étude en cours ou à venir.

³ De Mey C et coll. Bioequivalence of a novel minitablet formulation of levetiracetam. *Arzneimittelforschung*. 2012 ; 62 (2) : 94-8.

⁴ Ries et coll. Levetiracetam minitablets improve compliance in patients with epilepsy. *Psychopharmakotherapie* 2012 ; 19 (6) : 260-264.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6}

Le lévétiracetam reste une option thérapeutique dans la prise en charge en monothérapie des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans.

Le lévétiracetam reste une option thérapeutique en association à un autre antiépileptique dans la prise en charge des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois. Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après échec d'au moins deux monothérapies.

Le lévétiracetam reste recommandé en association dans la prise en charge des crises myocloniques et les crises généralisées tonico-cloniques primaires chez l'adulte et l'adolescent, lorsque le traitement antiépileptique prescrit en monothérapie est mal toléré ou inefficace.

La place de LEVIDCEN, granulés enrobés dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie est celle de KEPPRA, solution buvable et de ses génériques. La solution buvable de lévétiracetam est la forme galénique à utiliser chez le nourrisson et chez l'enfant dont le poids est inférieur à 25 kg.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

▀ Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

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

▀ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les solutions buvables à base de lévétiracetam (KEPPRA et ses génériques) dont les indications sont identiques.

▀ Intérêt de santé publique :

L'épilepsie partielle est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie.

Elle représente dans son ensemble un poids modéré sur la santé publique.

Il existe un besoin de santé publique dans la mesure où l'épilepsie partielle pharmacorésistante reste fréquente et responsable d'un handicap important.

Compte-tenu de l'existence des spécialités à base de lévétiracetam disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de LEVIDCEN sur la santé publique.

⁵ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, January 2012.

⁶ Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LEVIDCEN, granulés enrobés est important dans les indications de l'AMM.

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 les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités LEVIDCEN, granulés enrobés n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.

08.3 Population cible

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française⁷, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de lévétiracétam entre le 1^{er} octobre 2013 et le 30 septembre 2014 est estimé à 155 829 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 147 812 à 163 846). Le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de lévétiracétam, solution buvable est estimé à 7 426 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 5 674 à 9 178).

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements primaires de LEVIDCEN, granulés enrobés ne sont pas adaptés à la prescription chez l'enfant dont le poids est inférieur à 25 kg. (cf. rubrique 4.2. du RCP, Population pédiatrique)

⁷ L'EGB est un échantillon au 1/100^{ème} représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003.