

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis

### 20 juillet 2016

*Date d'examen par la Commission : 6 juillet 2016*

#### *brivaracétam*

#### BRIVIACT 10 mg, comprimé pelliculé

B/ 14 (CIP : 34009 300 536 2 1)

#### BRIVIACT 25 mg, comprimé pelliculé

B/ 56 (CIP : 34009 300 536 4 5)

#### BRIVIACT 50 mg, comprimé pelliculé

B/ 56 (CIP : 34009 300 536 5 2)

#### BRIVIACT 75 mg, comprimé pelliculé

B/ 56 (CIP : 34009 300 536 6 9)

#### BRIVIACT 100 mg, comprimé pelliculé

B/ 56 (CIP : 34009 300 536 7 6)

#### BRIVIACT 10 mg/ml, solution buvable

B/ 1 flacon (CIP : 34009 300 536 8 3)

#### BRIVIACT 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion

B/ 10 flacons (CIP : 34009 300 536 9 0)

Laboratoire UCB PHARMA SA

Code ATC	<b>N03AX23 (antiépileptique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17), à l'exception de <i>BRIVIACT 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion</i>  <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>« 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. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de l'efficacité du brivaracétam versus placebo et l'absence de démonstration robuste de son efficacité versus les autres antiépileptiques,</li> <li>- la quantité d'effet modérée sur la réduction du nombre de crises partielles,</li> <li>- l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo,</li> </ul> <p>la Commission considère que BRIVIACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiépileptiques.</p>
<b>ISP</b>	<p>Compte tenu de l'absence de démonstration de son efficacité sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité non démontrée, absence d'amélioration de qualité de vie), BRIVIACT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des crises partielles chez les patients ayant une épilepsie.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Les spécialités BRIVIACT constituent une alternative supplémentaire 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, en association à un autre antiépileptique.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14 janvier 2016  Plan de gestion de risques avec plan de pharmacovigilance comprenant plusieurs études complémentaires dans la population pédiatrique, ainsi que la participation aux registres grossesse des antiépileptiques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N            Système nerveux N03        Antiépileptique N03A      Antiépileptique N03AX    Autre antiépileptique N03AX23  Brivaracétam

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de BRIVIACT sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans, en association avec un autre antiépileptique.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

## 04 POSOLOGIE

### « Posologie

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.

### *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 du RCP).

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

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP). 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 du RCP).

#### *Population pédiatrique*

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

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.

### 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 du RCP). »

## **05** BESOIN MEDICAL

---

L'épilepsie se caractérise par la survenue de crises d'épilepsie spontanées. La prévalence de l'épilepsie est de 0,6 à 0,7 % de la population en France et dans 75 % des cas, la maladie s'est installée avant 18 ans<sup>1</sup>. La maladie et les comorbidités fréquemment associées peuvent entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les crises d'épilepsie prolongées ou fréquentes et les états de mal épileptique peuvent compliquer l'évolution et menacer la vie.

On distingue les crises partielles des crises généralisées. Les crises partielles impliquent initialement une région limitée du cerveau. Elles sont dites simples ou complexes selon la présence ou non d'une perte de conscience. Les crises partielles peuvent se généraliser lorsqu'elles s'étendent à d'autres régions du cerveau. Les crises généralisées d'emblée sont soutenues par un réseau bilatéral cortico-sous-cortical. Elles peuvent être de différents types : absence, myoclonique, clonique, tonico-clonique, tonique ou atonique. La classification des épilepsies et syndromes épileptiques de l'ILAE (*International League Against Epilepsy*) a récemment un peu modifié la terminologie<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> INSERM (Unité 1106 "Institut de neurosciences des systèmes"), Chauvel P. Epilepsie. Dossier d'information. 2012. Site Inserm : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>. [accédé le 28/04/2016].

<sup>2</sup> Berg AT et col. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-85.

### Prise en charge

Les traitements des épilepsies sont, dans la grande majorité des cas, médicamenteux.

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves. L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

Les patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante, dont la qualité de vie peut être fortement altérée, justifient une prise en charge à la fois médicale et médico-sociale.

Le besoin de nouveaux antiépileptiques est toujours d'actualité malgré un arsenal thérapeutique déjà très fourni. En effet, on estime à environ 20 à 30 % la fréquence actuelle des épilepsies pharmaco-résistantes<sup>3,4</sup>. C'est particulièrement le cas dans les épilepsies partielles, bien que leur taux actuel de pharmaco-résistance ne soit pas exactement connu. L'épilepsie pharmaco-résistante aboutit à un sur-risque de décès.

La plupart des antiépileptiques adjuvants pour l'épilepsie partielle récents n'ont pas démontré une supériorité en matière d'efficacité par rapports aux antiépileptiques plus anciens. Même si le profil de tolérance des nouveaux antiépileptiques est globalement meilleur, ceci n'a pas eu d'impact sur les taux d'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause. Par ailleurs, de nouveaux effets indésirables graves, bien que rares, ont été signalés avec les nouveaux antiépileptiques.

Au total, le besoin de nouveaux traitements des épilepsies est persistant en première, deuxième intention ou plus, pour réduire ou arrêter les crises des cas résistants au prix d'effets secondaires maîtrisés.

---

<sup>3</sup> Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC, Adult Epilepsy. Lancet 2006; 367; 1087-1100.

<sup>4</sup> Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs, challenges, incentives and recent advantages. Neurology, 2007; 6; 793-804

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs du brivaracétam sont les autres antiépileptiques indiqués en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Antiépileptiques indiqués uniquement en association dans le traitement des crises partielles</b>					
FYCOMPA (pérampanel) Eisai	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.	Inscription 24/07/2013	Important	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.	Oui
LYRICA (prégabaline) Pfizer	<i>Chez l'adulte</i> En association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Inscription 16/03/2005	Important	ASMR V par rapport à NEURONTIN et aux autres antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des épilepsies partielles.	Oui
SABRIL (vigabatrine) Sanofi-Aventis	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.	Renouv. inscription 21/09/2011	Important	Sans objet.	Oui
TROBALT (rétigabine) GlaxoSmithKline	En association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées	Réévaluation 02/04/2013	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie partielle avec ou sans crises secondairement généralisées chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.	Oui
URBANYL (clozabam) Sanofi-Aventis	En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans : Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Renouv. inscriptio 20/05/2015	Important	Sans objet.	Oui
GABITRIL (tiagabine) Teva Pharma	<i>Réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans.</i> Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.	Renouv. inscription 01/02/2012	Modéré	Sans objet. (avis du 23/10/1996 : ASMR IV)	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
VIMPAT (lacosamide) UCB Pharma	En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie.	Renouv. inscription 22/07/2015	Important	Sans objet. (Avis du 04/03/2009 : ASMR V par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients).	Oui
ZEBINIX (eslicarbazépine) Eisai	En association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	Inscription 22/09/2010	Important	Compte tenu de l'absence de données comparatives avec d'autres antiépileptiques et des résultats observés dans les études, la Commission de la transparence considère que ZEBINIX, utilisé en association à d'autres antiépileptiques, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.	Oui
<b>Antiépileptiques indiqués en monothérapie ou en association dans le traitement des crises partielles</b>					
APAROXAL (phénobarbital) Pierre Fabre Médicament GARDENAL (phénobarbital) Sanofi-Aventis KANEURON (phénobarbital) Serb	<i>Adulte et enfant</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Renouv. inscription 19/10/2011	Important	Sans objet.	Oui
DEPAKINE DEPAKINE CHRONO MICROPAKINE LP (valproate de sodium) Sanofi-Aventis	<i>Adulte et enfant :</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Renouv. inscription 19/10/2011	Important	Sans objet.	Oui
DI-HYDAN (phénytoïne) Alkopharma	<i>Adulte et enfant</i> Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique: Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Renouv. inscription 04/12/2013	Important	Sans objet.	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
EPITOMAX (topiramate) Janssen-Cilag	En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte 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.	Renouv. inscription 19/03/2014	Important	Sans objet.	Oui
KEPPRA (lévétiracétam) UCB Pharma	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	Renouv. inscription 17/04/2013	Important	Sans objet.	Oui
LAMICTAL (lamotrigine) GlaxoSmithKline	<i>Adulte et adolescent de 13 ans et plus :</i> Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques ;	Renouv. inscription 02/10/2013	Important	Sans objet.	Oui
MYSOLINE (primidone) Serb	<i>Chez l'adulte et chez l'enfant</i> En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire.	Renouv. inscription 15/02/2012	Faible	Sans objet.	Oui
NEURONTIN (gabapentine) Pfizer	En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans ;	Renouv. inscription 06/06/2007	Important	Sans objet.	Oui
TEGRETOL (carbamazépine) Novartis Pharma	<i>Chez l'adulte et chez l'enfant</i> En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire;	Renouv. inscription 09/01/2013	Important	Sans objet.	Oui
TRILEPTAL (oxcarbazépine) Novartis Pharma	Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.	Renouv. inscription 07/09/2011	Important	Sans objet.	Oui

RIVOTRIL (clonazépan) <i>Roche</i>	Comprimé (adulte et enfant) et solution buvable (enfant) Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique: Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	Renouv. inscription 19/10/2011		Sans objet.	Oui
		Solution buvable	Important		
		Comprimé adulte enfant	Modéré Important		
ZONEGRAN (zonisamide) <i>Eisai</i>	En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans	Renouv. inscription 01/04/2011	Important	Sans objet.	Oui

## 06.2 Autres technologies de santé

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. .

### ► Conclusion

**Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités BRIVIACT ont l'AMM en Europe, en Australie, au Canada et aux Etats-Unis et sont prises en charge en Allemagne, au Danemark, en Ecosse, au Pays-Bas et au Royaume-Uni.

Pays	AMM	Prise en charge
Union Européenne + Norvège, Liechtenstein et Islande	Oui 14/01/2016	Oui en Allemagne, au Danemark, au Royaume-Uni, en Ecosse, au Pays-Bas, en Norvège Non en Suède
Suisse	Evaluation en cours	
Etats-Unis	Oui 18/02/2016	
Australie	Evaluation en cours	
Canada	Oui 02/05/2016	
Russie	Evaluation en cours	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription de BRIVIACT, le laboratoire a fourni les données des études suivantes :

- trois études de phase III en double aveugle, comparatives, ayant évalué l'efficacité (objectif principal) et la tolérance du brivaracétam en 2 prises par jour à dose fixe (5, 20, 50, 100 et 200 mg selon les études) versus placebo : études N01358, N01252, N01253 ;
- une étude de phase III en double aveugle comparative, ayant évalué la tolérance du brivaracétam à dose variable versus placebo : étude N01254.

Le laboratoire a de plus fourni des données complémentaires issues d'analyses de comparaison indirectes.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etudes de phase III N01358, N01252, N01253

#### *8.1.1.1 Méthodes*

L'objectif principal de ces études de phase III randomisées et en double aveugle était d'évaluer versus placebo l'efficacité du brivaracétam :

- à la dose de 100 et 200 mg/jour dans l'étude N01358,
- à la dose de 20, 50, et 100 mg/jour dans l'étude N01252,
- à la dose de 5, 20, et 50 mg/jour dans l'étude N01253,

en association, dans le traitement des crises partielles non contrôlées, malgré un traitement par un ou deux antiépileptiques concomitants.

Il est à noter que l'AMM préconise d'initier le traitement à une posologie de 50 mg/jour ou 100 mg/jour et jusqu'à la posologie maximale de 200 mg/jour, ainsi les résultats d'efficacité des doses de 5 et 20 mg/jour de brivaracétam, évaluées dans les études N01252 et N01253, ne seront pas présentés.

Les méthodes sont décrites dans le tableau 1.

**Tableau 1. Méthodes des études de phase III ayant évalué l'efficacité du brivaracétam versus placebo.**

Etudes	N01358	N01252	N01253
<b>Date et lieu de l'étude</b>	Du 9 décembre 2010 au 22 mai 2014 208 centres dans 26 pays (dont 2 centres en France, n=13).	Du 10 septembre 2007 au 9 février 2009 88 centres dans 12 pays (Europe et Inde)	Du 7 septembre 2007 au 2 janvier 2009 85 centres dans 12 pays (Amérique du Nord, Amérique du Sud et Australie)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge de 16 ans à 70 ou 80 ans ;</li> <li>- épilepsie focale ou syndrome épileptique focal selon la classification de l'<i>International League Against Epilepsy</i> (ILAE) de 1989 ;</li> <li>- au moins 8 crises partielles durant la période d'observation pré-inclusion de 8 semaines ;</li> <li>- au moins 2 crises partielles avec ou sans généralisation secondaire par mois pendant les 3 mois précédents ;</li> <li>- patients non contrôlés malgré un traitement par 1 ou 2 antiépileptiques concomitants à dose stable pendant le mois précédant (la stimulation du nerf vague était autorisée et n'était pas considérée comme un médicament antiépileptique concomitant).</li> </ul>		
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients avec uniquement des crises partielles simples sans signes moteurs ;</li> <li>- antécédent ou présence de crises en cluster (crises trop fréquentes ou indistinctement séparées), de crises psychogènes non épileptiques ;</li> <li>- antécédent ou présence d'un état de mal épileptique dans l'année précédente ou pendant la période d'observation.</li> </ul> <p>- + traitement par lévétiracétam concomitant, ou antérieur dans les 90 jours précédents (uniquement dans l'étude N01358)</p>		
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>A la fin d'une période d'observation de 8 semaines, avec poursuite de leur traitement antiépileptique à dose stable, les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1:1 ou 1:1:1:1 dans l'un des groupes de traitements suivants :</p>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brivaracétam per os : 100 mg/ jour,</li> <li>- brivaracétam per os: 200 mg/ jour,</li> <li>- placebo per os.</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée sur la région géographique, l'utilisation antérieure ou non du lévétiracétam, le nombre d'antiépileptiques précédemment utilisés (<math>\leq 2</math> ou <math>&gt; 2</math>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brivaracétam per os : 20 mg/jour,</li> <li>- brivaracétam per os: 50 mg/jour,</li> <li>- brivaracétam per os: 100 mg/jour,</li> <li>- placebo per os.</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée sur la région géographique et l'utilisation concomitante ou non du lévétiracétam.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brivaracétam per os : 5 mg/jour,</li> <li>- brivaracétam per os: 20 mg/jour,</li> <li>- brivaracétam per os: 50 mg/jour,</li> <li>- placebo per os.</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée sur la région géographique et l'utilisation concomitante ou non du lévétiracétam.</p>
	<p>Le traitement était initié d'emblée à la dose totale, en 2 prises par jour et était poursuivi pendant 12 semaines. A la fin de la période de traitement, les patients avaient la possibilité d'entrer dans un étude de suivi à long terme.</p>		
<b>Critère de jugement principal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critère pour l'EMA : taux de répondeurs à 50%, défini par le pourcentage de patients ayant une réduction de la fréquence des crises partielles d'au moins 50% après 12 semaines de traitement, par rapport à la période d'observation.</li> <li>- Critère pour la FDA : réduction de la fréquence des crises partielles ajustée sur 28 jours par rapport au placebo.</li> </ul>	Fréquence des crises partielles par semaine au cours de la période de traitement	

Etudes	N01358	N01252	N01253
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réduction de la fréquence des crises partielles ;</li> <li>- pourcentage de patients libres de crises de tous types ;</li> <li>- fréquence des crises de tous types ;</li> <li>- durée jusqu'à la 1<sup>ère</sup> crise partielle ;</li> <li>- le score total du questionnaire patient QOLIE-31P (Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31)<sup>5</sup> ;</li> <li>- le score des échelles P-GES (<i>Patient's Global Evaluation Scale</i>) et I-GES (<i>Investigator's Global Evaluation Scale</i>)<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- taux de répondeurs à 50% ;</li> <li>- fréquence des crises de tout type par semaine;</li> <li>- réduction de la fréquence des crises partielles (en pourcentage)</li> <li>- pourcentage de patients libres de crises de tous types ;</li> <li>- durée jusqu'à la 1<sup>ère</sup> crise partielle ;</li> <li>- réduction du ratio de la fréquence des crises (Type IC/I)</li> <li>- le score total du questionnaire patient QOLIE-31P;</li> <li>- le score des échelles P-GES et I-GES</li> </ul>	
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur le taux de répondeurs à 50%.</p> <p>Au total, 231 patients par groupe étaient nécessaires pour détecter une différence de 15% entre le brivaracétam et le placebo (taux de répondeurs à 50% estimés à respectivement 35% et 20%), avec une puissance de 90% et un seuil de significativité de 2,5%.</p> <p>Cette taille d'échantillon permettait de détecter une différence de 0,223 entre les groupes en termes de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours après transformation logarithmique (soit une réduction de 20 % de la fréquence des crises par rapport au placebo), avec une puissance de 94% et un seuil significativité de 2,5%.</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur la variation de fréquence des crises partielles en tenant compte d'un écart-type estimé lors des études de phase II à 0,45.</p> <p>Au total, 87 patients par groupe étaient nécessaires pour démontrer une réduction entre le brivaracétam et le placebo de -0,223 de la fréquence des crises partielles par semaine après transformation logarithmique (réduction de 20 % de la fréquence des crises), avec une puissance de 90% et un seuil de significativité de 5%.</p>	
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Analyse non hiérarchisée, sur la population en ITT modifiée (patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant des données post-inclusion disponibles concernant les crises). Analyse de sensibilité en per protocole. Méthode d'ajustement pour l'analyse principale sur la multiplicité des tests (procédure multiple de Hochberg)</p> <p>Analyse du critère principal pour la FDA (réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours) par une ANCOVA.</p> <p>Analyse du critère de l'EMA (taux de répondeurs à 50 %) par un modèle de régression logistique.</p>	<p>Analyse séquentielle hiérarchisée pour les trois doses : 50 puis 100 puis 20 mg/jour</p>	<p>Analyse séquentielle hiérarchisée pour les trois doses : 50 puis 20 puis 5 mg/jour</p>

<sup>5</sup> L'échelle de qualité de vie QOLIE-31P (Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31) est une adaptation du questionnaire QOLIE-31 ; il se compose de 38 questions regroupées en 7 items : anxiété liée aux crises (5 questions), qualité de vie globale (2 questions), bien-être émotionnel (5 questions), énergie/fatigue (4 questions), fonctions cognitives (6 questions), effets des médicaments (3 questions), fonctions sociales (5 questions), état de santé (1 question). Par un algorithme, le score de chaque item puis le score total est ramené à un score sur 100, un score élevé étant associé à une meilleure qualité de vie.

<sup>6</sup> Les échelles P-GES et I-GES correspondent à une échelle d'appréciation globale de la maladie sur 7 points, les plus hauts scores correspondant à une évaluation positive.

### **8.1.1.2 Résultats**

Au total, 768 patients ont été inclus et randomisés en trois groupes dans l'étude N01358, et respectivement 398 et 396 patients ont été randomisés en quatre groupes dans les études N01252 et N01253. La répartition des patients entre groupes est précisée dans le tableau 2.

#### **Caractéristiques des patients et de la maladie dans les trois études de phase III**

Les caractéristiques des patients ainsi que de la maladie ont été similaires entre les groupes de traitement.

L'âge moyen des patients inclus dans ces études se situait entre 35 et 40 ans et un peu moins de la moitié étaient des femmes. Les patients avaient eu un diagnostic d'épilepsie depuis environ 20 ans en moyenne, et moins de 10 % d'entre eux avaient eu un antécédent d'état de mal épileptique. Le profil des crises épileptiques était similaire entre les groupes par étude avec entre 56 et 73 % de patients chez qui les crises partielles s'étaient secondairement généralisées. Moins de 10 % des patients avaient des crises généralisées d'emblée.

Plus de 80 % des patients avaient reçu un traitement antérieur composé d'au moins deux antiépileptiques différents pour 60 à 80 % des patients dans chaque groupe.

Les données démographiques et de la maladie des patients inclus sont détaillées dans le tableau 2.

#### **Exposition au traitement dans les trois études de phase III**

Le pourcentage de patients ayant terminé la période de traitement était d'environ 91 % dans les trois études. Environ 88 % des patients sont entrés dans les études de suivi proposées à la fin des trois études. Les principales raisons d'arrêt du traitement ont été la survenue d'un événement indésirable (de 4 à 8 % des groupes).

**Tableau 2. Caractéristiques démographiques et de la maladie chez les patients inclus dans les études de phase III N01358, N01252, N01253 (population en ITT modifiée).**

Etudes	N01358			N01252				N01253			
	Placebo N=263	BRV 100 mg/j N=252	BRV 200 mg/j N=249	Placebo N=100	BRV 20 mg/j N=99	BRV 50 mg/j N=99	BRV 100 mg/j N=100	Placebo N=98	BRV 5 mg/j N=97	BRV 20 mg/j N=100	BRV 50 mg/j N=101
<b>Age (années), moyenne (écart-type)</b>	39,8 (12,5)	39,1 (13,4)	39,8 (12,8)	36,4 (13,0)	35,7 (12,5)	38,9 (13,6)	38,0 (13,1)	37,5 (12,5)	38,9 (11,6)	37,3 (13,3)	38,8 (12,3)
<b>Femmes, n (%)</b>	128 (49,0)	151 (59,7)	117 (46,8)	46 (46,0)	38 (38,4)	45 (45,5)	42 (42,0)	55 (56,1)	48 (49,5)	48 (48,0)	50 (49,5)
<b>Durée de l'épilepsie (années), médiane</b>	20,8	20,7	21,9	20,0	20,8	21,0	20,0	23,1	19,8	21,5	26,0
<b>Antécédent d'état de mal épileptique, n (%)</b>	12 (4,6)	7 (2,8)	20 (8,0)	3 (3,0)	8 (8,1)	4 (4,0)	5 (5,0)	11 (11,2)	5 (5,2)	13 (13,0)	10 (9,9)
<b>Profil des crises épileptiques, n (%)</b>											
Crises partielles (I)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	100 (100)	99 (100)	99 (100)	100 (100)	98 (100)	97 (100)	100 (100)	101 (100)
Crises partielles simples (IA)	131 (50,6)	112 (44,4)	112 (45,0)	37 (37,0)	34 (34,3)	28 (28,3)	31 (31,0)	48 (49,0)	34 (35,1)	51 (51,0)	48 (47,5)
Crises partielles complexes (IB)	213 (82,2)	216 (85,7)	220 (88,4)	82 (82,0)	84 (84,8)	87 (87,9)	82 (82,0)	85 (86,7)	86 (88,7)	88 (88,0)	91 (90,1)
Crises partielles secondairement généralisées (IC)	146 (56,4)	145 (57,5)	152 (61,0)	64 (64,0)	65 (65,7)	72 (72,7)	66 (66,0)	60 (61,2)	58 (59,8)	63 (63,0)	54 (53,5)
Crises généralisées (II)	12 (4,6)	19 (7,5)	14 (5,6)	4 (4,0)	9 (9,1)	6 (6,1)	5 (5,0)	7 (7,1)	4 (4,1)	10 (10,0)	8 (7,9)
Crises non classées (III)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	1 (1,0)	0	1 (1,0)	0	2 (2,1)	0	0
Clusters (IV)	7 (2,7)	9 (3,6)	14 (5,6)	3 (3,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
<b>Traitement antiépileptique antérieur, n (%)</b>	237 (91,5)	235 (93,3)	235 (94,4)	86 (86,0)	83 (83,8)	83 (83,8)	82 (82,0)	80 (81,6)	79 (81,4)	86 (86,0)	83 (82,2)
<b>Nombre de patients avec ≥ 2 antiépileptiques antérieurs, n (%)</b>	213 (82,2)	199 (78,9)	204 (81,9)	67 (67,0)	68 (68,7)	69 (69,7)	67 (67,0)	63 (64,3)	55 (56,7)	66 (66,0)	64 (63,4)
<b>Nombre de patients avec ≥ 2 antiépileptiques concomitants, n (%)</b>	184 (71,1)	182 (72,2)	180 (72,3)	86 (86,0)	81 (81,8)	79 (79,8)	84 (84,6)	84 (85,7)	83 (85,6)	84 (84,0)	88 (87,1)

### **Résultats d'efficacité dans l'étude N01358**

Les résultats de l'étude N01358, présentés dans le tableau 3, 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 16 à 17 % de répondeurs en plus dans les groupes brivaracétam par rapport au placebo
- 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.

L'analyse des critères de jugement secondaires suggère une réduction médiane de la fréquence des crises partielles dans les groupes brivaracétam de l'ordre de 20 % par rapport au groupe placebo et une différence absolue en termes de patients libres de crises de tout type de 3 à 4 %.

### **Qualité de vie**

La qualité de vie, évaluée via le questionnaire QOLIE-31-P a montré une amélioration du score total de 3 points en moyenne sur 100, dans le groupe placebo et dans chaque groupe brivaracétam. Les scores d'appréciation globale de la maladie par le patient ont montré un pourcentage de patients ayant considéré une amélioration suite au traitement de 56 % dans le groupe placebo et de 69 à 71 % dans les groupes brivaracétam 100 et 200 mg/jour respectivement. Les scores d'appréciation globale de la maladie par l'investigateur étaient similaires.

**Tableau 3. Résultats d'efficacité du brivaracétam versus placebo sur les critères de jugement sur 12 semaines de traitement (hors qualité de vie). Etude N01358. Population en ITT modifiée.**

Groupes de traitement	Placebo N=263	BRV 100 mg/j N=254	BRV 200 mg/j N=251
<b>Critères de jugement principaux</b>			
<b>Répondeurs à 50 % (critère EMA), n (%)</b>	56 (21,6)	98 (38,9)	94 (37,8)
Odds Ratio versus placebo [IC 95 %]		2,4 [1,6;3,6]	2,2 [1,5;3,3]
p		<0,001	<0,001
<b>Fréquence de crises partielles ajustée sur 28 jours (critère FDA)</b>			
Sur la période d'observation,	10,0	9,5	9,3
Sur la période de traitement (moyenne des moindres carrés)	9,2	6,9	6,8
Pourcentage de réduction versus placebo [IC95%]		22,8 [13,3;31,2]	23,2 [13,8;31,6]
p		<0,001	<0,001
<b>Critères de jugement secondaires</b>			
<b>Pourcentage de réduction de la fréquence des crises partielles, médiane</b>	17,6	37,2	35,6
<b>Patients libres de crises, n (%)</b>	2 (0,8)	13 (5,2)	10 (4,0)
<b>Fréquence des crises de tout type (I+II+III), médiane</b>	8,7	6,3	5,8
<b>Délai médian jusqu'à la survenue de la 1<sup>ère</sup> crise partielle (jours), n</b>	3	5	6
[IC 95%]	[2;3]	[3;7]	[4;7]

### **Résultats d'efficacité des études N01252 et N01253**

La fréquence des crises partielles par semaine au cours de la période de 12 semaines de traitement, critère de jugement principal des deux études, a été statistiquement différente entre les groupes brivaracétam 50 mg/jour et le groupe placebo uniquement dans l'étude N01253 avec une réduction de 12,8 % des crises environ.

Cette différence n'ayant pas été statistiquement significative dans l'étude N01252, les résultats d'efficacité basés sur les critères de jugement secondaires concernant la dose de brivaracétam de 50 mg/jour ainsi que tous les résultats d'efficacité concernant la dose de 100 mg/jour ne peuvent être pris en compte dans cette étude, selon les règles de procédure d'analyse hiérarchisée (voir « 8.1.1.1 Méthodes »).

Parmi les critères de jugement secondaires dans l'étude N01253, le taux de répondeurs à 50 % a été de 32,7 % dans le groupe brivaracétam 50 mg/jour et de 16,7 % dans le groupe placebo

( $p=0,008$ ). Le nombre médian de crises de tout type par semaine au cours de la période de traitement est passée de 2,9 à 1,7 dans le groupe brivaracétam 50 mg/jour et de 2,6 à 2,2 dans le groupe placebo. Quatre patients ont été libres de crises dans le groupe brivaracétam 50 mg/jour et aucun dans le groupe placebo.

## 8.1.2 Données complémentaires

Le laboratoire a fourni des données complémentaires, d'interprétation limitée en raison de leur méthodologie.

### 8.1.2.1 Analyse groupée des études de phase III N01358, N01252, N01253

L'analyse groupée a été réalisée à partir des données des patients inclus dans les analyses principales d'efficacité des études N01358, N01252 et N01253, en excluant les patients qui recevaient du lévétiracétam à l'entrée dans les études N01252 et N01253, l'étude N01358 n'autorisant pas le recrutement des patients en cours de traitement par lévétiracétam<sup>7</sup>.

Au total, 1 321 patients ont été inclus dans cette analyse, dont 418 traités par placebo, 161 traités par brivaracétam à la dose de 50 mg/jour, 332 à la dose de 100 mg/jour et 242 à la dose de 200 mg/jour.

L'analyse de ces données suggère :

- une réduction de la fréquence des crises partielles ajustée sur 28 jours de 20 à 24% (pour des doses allant de 50 à 200 mg/ jour) par rapport au placebo,
- une réduction de la fréquence des crises partielles sur la période de traitement d'environ 12 semaines de 16 à 19 % par rapport au placebo,
- un taux de répondeurs à 50 % de 34 à 40 % dans les groupes brivaracétam et de 20 % dans le groupe placebo.

### 8.1.2.2 Métaanalyse de comparaison indirecte

L'objectif de cette méta-analyse de comparaison indirecte était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du brivaracétam par rapport à d'autres traitements antiépileptiques indiqués chez les adultes en traitement adjuvant des crises épileptiques partielles.

La sélection des études et leur source apparaît conforme aux recommandations. Les études incluses dans cette méta-analyse devaient avoir évalué l'efficacité et la tolérance sur un minimum de 8 semaines de traitement.

Au total, 63 études comparatives randomisées ont été incluses permettant une comparaison indirecte par méthode Bayésienne du brivaracétam à 11 traitements antiépileptiques (eslicarbazépine, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampandol, prégabaline, rétigabine, topiramate et zonisamide).

L'analyse principale, qui a été réalisée à partir des données groupées de chaque traitement aux différentes doses autorisées dans l'AMM, suggère que :

- en termes de taux de répondeurs à 50%, tous les traitements antiépileptiques hormis le pérampandol, sont supérieurs au placebo, et l'efficacité du brivaracétam n'a pas été différente de celle de 10 des 11 traitements comparés ; sur ce critère, le brivaracétam aurait une efficacité inférieure au lévétiracétam (OR = 1,75 ; IC 95 % [1,03;2,94]).
- en termes de taux de patients libres de crises, cinq des neuf traitements ayant des données suffisantes<sup>8</sup> (brivaracétam, lévétiracétam, lamotrigine, oxcarbazépine et prégabaline) sont supérieurs au placebo, et l'efficacité du brivaracétam n'a pas été différente de celle des 9 traitements antiépileptiques sur ce critère.

---

<sup>7</sup> Ben-Menachem E , Mameniškienė R, Quarato PP et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology* 2016;19: 314–23.

<sup>8</sup> Données disponibles pour ce critère pour les traitements suivants : eslicarbazépine, lévétiracétam, lamotrigine, oxcarbazépine, prégabaline, rétigabine, topiramate et zonisamide.

### **8.1.2.3 Comparaison indirecte au lacosamide**

L'objectif de cette métaanalyse de comparaison indirecte était de comparer l'efficacité et la tolérance du brivaracétam au lacosamide.

La comparaison indirecte a été réalisée à partir des données individuelles des patients des études cliniques de développement des deux traitements, à savoir : les trois études de phase III précédemment décrites pour le brivaracétam (N01358, N01252 et N01253), et les trois études de phase III décrites dans l'avis de la Commission de la transparence du 4 mars 2009 pour le lacosamide (VIMPAT, études SP667, SP754 et SP755).

Les patients concomitamment traités par lévétiracétam et/ou ayant eu un antécédent d'état de mal épileptique dans les 12 mois précédant l'inclusion ont été exclus de l'analyse.

Au total, 1 791 patients ont été inclus dans l'analyse dont 992 patients issus des études ayant évalué le brivaracétam (aux doses de 50 à 200 mg/jour) et 799 issus des études ayant évalué le lacosamide (aux doses de 200 à 400 mg/jour).

Les caractéristiques des patients entre les groupes de traitement à l'inclusion étant différentes, un score de propension a été appliqué afin de les rendre comparables.

Les analyses suggèrent à 12 semaines de traitement, après pondération par le score de propension :

- une réduction de la fréquence médiane des crises partielles de 36,2 % dans le groupe brivaracétam et de 32,4 % dans le groupe lacosamide ;
- des pourcentages de répondeurs à 50 % de 37,0 % et 34,0 % respectivement ;
- des pourcentages de patients libres de tout type de crises de 2,7 et 1,9 % respectivement.

Aucune de ces différences par comparaison indirecte n'était statistiquement significative.

## **08.2 Tolérance**

### **8.2.1 Données issues des études cliniques de phase III**

#### **8.2.1.1 Etude de phase III N01254**

L'objectif de l'étude de phase III N01254 randomisée en double aveugle était d'évaluer en critère principal la tolérance du brivaracétam à une dose comprise entre 20 et 150 mg/jour versus placebo chez des patients atteints d'une épilepsie partielle ou généralisée non contrôlée, malgré un traitement concomitant par un ou trois antiépileptiques.

Après une période d'observation de 4 semaines, 480 patients ont été randomisés selon un schéma 3:1 dans chacun des groupes (placebo, n=121 ; brivaracétam à dose variable, n=359) pour recevoir le traitement pendant 16 semaines.

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable a été de 66 % dans les deux groupes. Cet événement indésirable a été imputé au traitement pour 32 % des patients du groupe placebo et 41 % des patients du groupe brivaracétam ; il s'agissait principalement de :

- somnolence (3 % dans le groupe placebo versus 10 % dans le groupe brivaracétam),
- céphalées (7 % dans les deux groupes),
- fatigue (4 % versus 7 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable grave a été de 7 % dans le groupe placebo et 6 % dans le groupe brivaracétam ; le seul événement indésirable grave rapporté chez plus de 2 patients a été des convulsions (7 patients dans le groupe brivaracétam et 1 dans le groupe placebo). Ces événements graves ont été considérés comme liés au traitement pour environ 3 % de chaque groupe.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, le plus fréquemment des convulsions ou des vertiges, a été de 5 % dans le groupe placebo et de 6 % dans le groupe brivaracétam.

Un patient du groupe brivaracétam est décédé durant l'essai, ce décès a été jugé peu probablement lié au traitement.

### 8.2.1.2 Etudes de phase III N01358, N01252, N01253

Les données de tolérance issues des études N01358, N01252 et N01253 sont similaires à celles de l'étude N01254 précédemment décrites. Elles sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4. Données de tolérance des études de phase III N01358, N01252, N01253**

Etudes	N01358			N01252				N01253			
	Placebo N=261	BRV 100 mg/j N=253	BRV 200 mg/j N=250	Placebo N=100	BRV 20 mg/j N=99	BRV 50 mg/j N=99	BRV 100 mg/j N=100	Placebo N=98	BRV 5 mg/j N=97	BRV 20 mg/j N=100	BRV 50 mg/j N=101
<b>Patients avec EI, n (%)</b>	155 (59)	173 (68)	167 (67)	53 (53)	56 (57)	62 (63)	63 (63)	69 (70)	69 (71)	79 (79)	76 (75)
<b>Patients avec EI lié au traitement, n (%)</b>	58 (22)	97 (38)	110 (44)	31 (31)	23 (23)	37 (37)	42 (42)	35 (36)	43 (44)	46 (46)	56 (55)
<b>Patients avec EI grave, n (%)</b>	9 (3)	8 (3)	8 (3)	6 (6)	1 (1)	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)	2 (2)	4 (4)
<b>Patients avec EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)</b>	10 (4)	21 (8)	17 (7)	4 (4)	4 (4)	5 (5)	5 (5)	2 (2)	8 (8)	4 (4)	6 (6)
<b>Décès, n (%)</b>	0	0	2 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (1)

### 8.2.2 Données issues des analyses de comparaison indirecte

L'un des objectifs de la méta-analyse de comparaisons indirectes était d'évaluer les taux d'arrêts de traitement lié à un événement indésirable. Les analyses portant sur 12 traitements antiépileptiques dont le brivaracétam suggèrent que le taux d'arrêt lié à un événement indésirable a été supérieur au placebo pour 11 des 12 traitements inclus ; sur ce critère, le brivaracétam ne serait pas statistiquement différent du placebo (OR = 1,62 ; IC 95 % [0,97;2,8]). La comparaison indirecte entre antiépileptiques n'a pas retrouvé de différence statistique entre le brivaracétam et les autres traitements, excepté l'oxcarbazépine (OR= 3,14 ; IC 95% [1,4;6,6]).

Par ailleurs, le taux d'événements indésirables graves n'a pas été statistiquement différent entre le brivaracétam et les antiépileptiques hormis pour le lacosamide (OR=2,02 ; IC 95 % [1,04;9,25]). Toutefois cette différence statistiquement significative n'a pas été retrouvée dans l'analyse de comparaison indirecte ayant comparé uniquement le brivaracétam au lacosamide.

### 8.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques, selon leur fréquence, ont été les suivants :

- très fréquents ( $\geq 10\%$ ) : sensations vertigineuses, somnolence,
- fréquents ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) : fatigue, dépression, anxiété, insomnie, irritabilité, convulsions, vertiges, diminution de l'appétit, nausées, vomissements, constipation, infection des voies respiratoires supérieures, toux, grippe.
- peu fréquent : ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1\%$ ) : neutropénie, idées suicidaires, trouble psychotique, agressivité, agitation.

## 08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de BRIVIACT 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact de BRIVIACT sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, BRIVIACT n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié.

## 08.4 Programme d'études

Le programme d'études comprend :

- les études de suivi des études de phase III présentées dans cet avis (N01358, N01252, N01253),
- une étude de conversion à la monothérapie,

- une étude pédiatrique, en vue d'une demande d'extension d'indication chez l'enfant à partir de 4 ans,
- une étude observationnelle multicentrique sur 12 mois ayant pour objectif de collecter les premières données en vie réelle après la commercialisation.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Lors de la prescription d'un antiépileptique, le type d'épilepsie et surtout le type de crises, les comorbidités, les traitements associés, le désir de contraception ou de grossesse chez la femme en âge de procréer sont pris en compte.

Il est recommandé d'avoir recours en première intention à une monothérapie à doses progressives pour éviter les effets indésirables de début de traitement (troubles digestifs et somnolence). En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie maximale tolérée. En cas d'échec ou d'intolérance, un autre médicament en monothérapie doit être envisagé dans les mêmes conditions.

Il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins deux monothérapies. L'utilisation d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves.

Les spécialités BRIVIACT constituent une alternative supplémentaire 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, en association à un autre antiépileptique.

L'épilepsie et son traitement doivent être réévalués, en centre spécialisé, en cas d'échec d'une ou de plusieurs bithérapies.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- Les crises d'épilepsie sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie peut à moyen et à long termes entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- BRIVIACT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe de nombreuses alternatives.
- Les spécialités BRIVIACT constituent une alternative supplémentaire 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, en association à un autre antiépileptique.

#### ▸ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration de son efficacité sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité non démontrée, absence d'amélioration de qualité de vie), BRIVIACT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des crises partielles chez les patients ayant une épilepsie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRIVIACT est important dans l'indication de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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,

la Commission considère que BRIVIACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antiépileptiques.

## 010.3 Population cible

La population cible de BRIVIACT correspond aux patients âgés de 16 ans ou plus, en échec ou intolérants à deux monothérapies successivement prescrites pour des crises d'épilepsie partielles, et chez qui une association de traitement antiépileptique est envisagée.

La prévalence de l'épilepsie en France serait de 5 à 7/1000. Après extrapolation à partir des données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2016, le nombre de patients âgés de 16 ans et plus (adolescents et adultes) atteints d'épilepsie est estimé entre 267 000 et 374 000<sup>9</sup>.

Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies, soit entre 160 000 et 224 500 patients.

Environ 30 % de ces épilepsies partielles seraient pharmaco-résistantes et nécessiteraient une association de plusieurs antiépileptiques, soit entre 48 000 et 67 000 patients.

Il est à noter qu'en 2014, environ 119 600 patients étaient pris en charge pour une épilepsie au titre de l'ALD. Ce nombre comprend entre autres les patients avec une épilepsie pharmaco-résistante.

**La population cible de BRIVIACT est estimée en moyenne à 58 000 patients.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**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'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>9</sup> Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Revue de neurologie. 2004;160:5S22-5S30