



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

lévétiracétam

LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable

Mise à disposition d'un générique

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement (pour plus de précisions cf. AMM) :

- en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire associées à une épilepsie nouvellement diagnostiquée.
- en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire associées à une épilepsie, des crises myocloniques associées à une épilepsie myoclonique juvénile et des crises généralisées tonico-cloniques primaires associées à une épilepsie généralisée idiopathique.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam)¹.

Cette spécialité est un générique de la spécialité de référence KEPPRA 750 mg, comprimé pelliculé (lévétiracétam). Les spécialités KEPPRA, comprimé pelliculé (lévétiracétam) disposent d'une AMM dans l'indication d'épilepsie² depuis le 29 septembre 2000. A ce jour, seuls les dosages de KEPPRA, comprimé pelliculé (lévétiracétam) à 250, 500 et 1000 mg sont commercialisés en France ; le dosage à 750 mg n'a jamais été commercialisé. La Commission n'ayant jamais rendu d'avis pour le dosage KEPPRA (lévétiracétam) à 750 mg et conformément au décret N°2020-1090 du 25 août 2020, celle-ci doit rendre un avis sur la spécialité générique LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam).

Ce dosage de LEPTAX (lévétiracétam) à 750 mg sous forme de comprimés pelliculés bisécables est adapté à la posologie avec selon l'indication :

- en monothérapie chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans : une dose initiale recommandée de 250 mg deux fois par jour et pouvant être augmentée par paliers de 250 mg deux fois par jour toutes les deux semaines en fonction de la réponse clinique jusqu'à une dose maximale de 1500 mg deux fois par jour
- en association chez l'adulte et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus : une dose initiale recommandée de 500 mg deux fois par jour et pouvant être augmentée par paliers de 500 mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines en fonction de la réponse clinique et de la tolérance jusqu'à une dose maximale de 1500 mg deux fois par jour
- en association chez le nourrisson de 6 à 23 mois, l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg : **il est rappelé que cette forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson, chez l'enfant de moins de 6 ans ou chez les patients ayant des troubles de la déglutition. Une solution buvable de lévétiracétam doit être privilégiée dans cette population.** Concernant les enfants de 6 ans et plus, ce dosage à 750 mg est adapté pour les enfants et adolescents de 25 kg ne présentant pas de troubles de la déglutition et pour lesquels la dose de lévétiracétam varie entre une dose initiale de 250 mg deux fois par jour jusqu'à une dose maximale de 750 mg deux fois par jour.

A titre indicatif, sont également disponibles et prises en charge les spécialités suivantes à base de lévétiracétam :

- la spécialité KEPPRA (lévétiracétam) 100 mg/ml en solution buvable particulièrement adaptée à la pédiatrie et aux patients présentant des troubles de la déglutition
- les génériques des spécialités KEPPRA (lévétiracétam) comprimés pelliculés et solution buvable, dont certains sous forme de comprimés pelliculés sécables permettant de diviser la dose en deux doses égales
- une spécialité hybride de KEPPRA (lévétiracétam) comprimé pelliculé : il s'agit de la spécialité LEVIDCEN (lévétiracétam) présentée sous forme de granulés enrobés en sachet aux dosages

¹ A noter que le laboratoire a également sollicité une inscription pour les dosages LEPTAX comprimés pelliculés 250, 500 et 1000 mg (lévétiracétam), génériques respectifs des trois dosages de KEPPRA correspondants mais pour lesquels aucun avis ne sera rendu par la CT conformément au décret N°2020-1090 du 25 août 2020.

² Le libellé de l'indication des spécialités KEPPRA, comprimé pelliculé (lévétiracétam) et KEPPRA 100 mg/ml solution buvable (lévétiracétam) est superposable à celui de LEPTAX 750 g, comprimé pelliculé (lévétiracétam) faisant l'objet du présent avis et est le suivant :

« Keppra est indiqué en monothérapie 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 nouvellement diagnostiquée.

Keppra 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. »

de 250, 500, 700 et 1000 mg et ayant une indication superposable à celle de KEPPRA (lévétiracétam) comprimé pelliculé. La Commission a examiné l'inscription de cette spécialité dans son avis du 1^{er} avril 2015³ et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles. La Commission a estimé que LEVIDCEN (lévétiracétam) était une alternative thérapeutique à KEPPRA (lévétiracétam) solution buvable et ses génériques. Elle a cependant souligné le fait que la solution buvable reste la forme à utiliser chez le nourrisson âgé de 1 à 6 mois et que les conditionnements primaires de LEVIDCEN (lévétiracétam) en sachet n'étaient pas adaptés aux posologies préconisées chez l'enfant dont le poids est inférieur à 25 kg (la dose initiale étant de 10 mg/kg deux fois par jour et le plus petit dosage en sachet étant de 250 mg).

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 1^{er} juillet 2015, la Commission a octroyé aux spécialités KEPPRA, comprimé pelliculé et solution buvable (lévétiracétam) un service médical rendu important dans l'ensemble des indications de l'AMM^{2,4}.

02 INDICATIONS

« LEPTAX comprimé pelliculé sécable 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 ».

« LEPTAX 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 ».

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiqués :

- 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
- 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.

³ Avis de la CT du 1^{er} avril 2015 - LEVIDCEN

⁴ Avis de la CT du 1^{er} juillet 2015 - KEPPRA

03.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam) sont les médicaments indiqués :

- 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
- 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.

Les spécialités concernées sont rapportées dans le tableau ci-dessous et sont toutes actuellement prises en charge.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Autres spécialités à base de lévétiracétam				
KEPPRA et ses génériques <i>UCB Pharma SA</i>	En monothérapie : 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 nouvellement diagnostiquée. En association :	17/04/2013 (RI)	Important	Sans objet
LEVIDCEN (hybride de KEPPRA) <i>Advicenne</i>	<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. * seule la forme solution buvable est adaptée à l'utilisation chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans	01/04/2015 (Inscription)	Important (absence d'ISP)	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.
Autres antiépileptiques				
DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE LP et leurs génériques	<u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. 	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet

(valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.			
DI-HYDAN (phénytoïne) <i>Efisciens limited</i>	<u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	04/12/2013 (RI)	Important	Sans objet
EPITOMAX et ses génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	<u>En monothérapie</u> chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. <u>En association</u> 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.	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
FYCOMPA (perampanel) <i>Eisai</i>	Indiqué 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. Indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique	15/05/2019 (RI)	Important	Sans objet
GARDENAL (phénobarbital) <i>Sanofi-Aventis</i>	<u>Chez l'adulte et chez l'enfant</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet
KANEURON (phénobarbital) <i>Serb</i>				
ALEPSAL (phénobarbital/caféine anhydre) <i>Genevrier SA</i>				
LAMICTAL et ses génériques (lamotrigine) <i>GlaxoSmithKline</i>	<u>Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus</u> - Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques. - Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. <u>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans</u>	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut. - Traitement en monothérapie des absences typiques. 			
<p>LIKOZAM (clobazam) <i>Advicenne</i></p>	<p>Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou 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 et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence). »</p>	<p>21/09/2016 (Ins)</p>	<p>Important</p>	<p>La commission de la Transparence reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins. Cependant, compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, <p>LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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.</p>
<p>MYSOLINE (primidone) <i>Serb</i></p>	<p><u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. 	<p>07/12/2016 (RI)</p>	<p>Faible</p>	<p>Sans objet</p>
<p>NEURONTIN et ses génériques</p>	<p>En association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.</p>	<p>18/04/2018 (RI)</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet</p>

(gabapentine) <i>Pfizer</i>	En monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.			
TEGRETOL et ses génériques (carbamazépine) <i>Novartis Pharma</i>	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie ; soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire - traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques.	13/09/2017 (RI)	Important	Sans objet
TRILEPTAL et ses génériques (oxcarbazépine) <i>Novartis Pharma</i>	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. »	20/01/2016 (RI)	Important	Sans objet
RIVOTRIL (clonazéпам) <i>Roche</i>	Chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut; - traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.	05/07/2017 (RI)	Solution buvable (adulte et enfant) : important Comprimé (adulte) : modéré Comprimé (enfant) : important	Sans objet
URBANYL (clobazam) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut). - Traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet
ZEBINIX (acétate d'eslicarbazépine) <i>Eisai</i>	ZEBINIX est indiqué en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.	19/09/2018 (EI)	Important	Compte-tenu : - de la non-infériorité démontrée versus la carbamazépine LP en termes d'efficacité sur le taux de patients libres de crises sur une période de 26 semaines, - de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une

				meilleure tolérance de l'acétate d'eslicarbazépine par rapport aux autres traitements antiépileptiques, la Commission considère que ZEBINIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée.
	en association chez le patient adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire	08/02/2017 (RI)	Important	Sans objet
ZARONTIN** (éthosuximide) <i>Essential Pharma LTD</i>	Chez l'adulte et chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques.	05/07/2017 (RI)	Important	Sans objet
ZONEGRAN et ses génériques (zonisamide) <i>Eisai</i>	En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans.	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet

*classe pharmaco-thérapeutique, EI : extension d'indication, RI : renouvellement d'inscription

**En 2020, la Commission a rendu un avis défavorable à la radiation de la spécialité ZARONTIN (éthosuximide) de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (avis du 8 janvier 2020). A la date de rédaction de cet avis, la spécialité ZARONTIN (éthosuximide) est toujours inscrite sur cette liste.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 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 termes 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.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.

La Commission considère que le service médical rendu par LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam) 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 les indications et aux posologies de l'AMM.

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

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles.

04.3 Population cible

L'introduction de LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable (lévétiracétam) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 1^{er} avril 2015 de la spécialité LEVIDCEN (lévétiracétam)³).

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 4 mai 2021 Date d'examen et d'adoption : 2 juin 2021
Présentation concernée	<u>LEPTAX 750 mg, comprimé pelliculé sécable</u> plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 279 853 9 3)
Demandeur	H.A.C. PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale d'octroi de l'AMM (procédure nationale) : 13 avril 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N03AX14

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