

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

LÉVÉTIRACÉTAM (PDP-LÉVÉTIRACÉTAM — PENDOPHARM, UNE DIVISION DE PHARMASCIENCE)

Indication : épilepsie

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du lévétiracétam en solution orale (100 mg/ml) en traitement adjuvant de l'épilepsie, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. Les modalités de remboursement du lévétiracétam en solution orale sont semblables à celles des autres préparations de lévétiracétam.

Condition relative au prix

1. Pour les régimes d'assurance médicaments, le cout du traitement par le lévétiracétam en solution orale ne dépasse pas celui de la préparation de lévétiracétam la moins chère actuellement remboursée dans le traitement de l'épilepsie.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Février 2021

Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

LÉVÉTIRACÉTAM (pdp-lévÉTIRAcétam — PENDOPHARM, UNE DIVISION DE PHARMASCIENCE)

Indication : épilepsie

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du lévétiracétam en solution orale (100 mg/ml) en traitement adjuvant de l'épilepsie, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critère d'instauration

1. Les modalités de remboursement du lévétiracétam en solution orale sont semblables à celles des autres préparations de lévétiracétam.

Condition relative au prix

1. Pour les régimes d'assurance médicaments, le cout du traitement par le lévétiracétam en solution orale ne dépasse pas celui de la préparation de lévétiracétam la moins chère actuellement remboursée dans le traitement de l'épilepsie.

Motifs de la recommandation

1. Sept essais cliniques font l'objet de la revue systématique de l'ACMTS au sujet du lévétiracétam en solution orale. Six d'entre eux ont été menés avec un médicament de référence, le lévétiracétam en comprimés (essais N051, N132, N138, N0159, N166 et N1057), et l'essai N1009 a été mené avec une solution orale de référence, qui est toutefois distincte de celle en cours d'examen. Les essais N051, N132, N138, N0159 et N1057 montrent que, comparativement au placebo, le traitement adjuvant par le lévétiracétam en comprimés est associé à une réduction significativement plus importante de la fréquence des crises d'épilepsie partielles et tonico-cloniques généralisées, chez l'adulte (âgé de 16 à 70 ans) et chez l'enfant (âgé de 4 à 16 ans) dont l'épilepsie a été réfractaire aux traitements antérieurs. Dans l'essai N166, le taux de réponse est significativement supérieur dans les groupes recevant le lévétiracétam en comprimés que dans ceux recevant le placebo, chez les patients ayant des crises myocloniques réfractaires et chez les enfants atteints d'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ). L'essai N1009, portant sur des patients âgés de un mois à moins de quatre ans, montre chez un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par le lévétiracétam en solution orale une réduction d'au moins 50 %, par rapport au début de l'étude, de la fréquence des crises partielles, comparativement aux patients recevant le placebo.
2. Comme le lévétiracétam en solution orale a été évalué par la voie d'un outil de Santé Canada (Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties), il n'y a pas de données probantes accessibles sur la préparation de lévétiracétam en cours d'examen (100 mg/ml). Cependant, la bioéquivalence entre deux préparations du médicament de référence, soit le comprimé et l'autre solution orale, a été mise en évidence dans une étude in vivo, et la bioéquivalence entre [REDACTED] et la solution orale en cours d'examen, dans une étude in vitro.
3. D'après la comparaison de couts, le lévétiracétam en solution orale (2 972 \$ par patient, par an) entraînerait une augmentation des couts pour les régimes d'assurance médicaments, à raison de 2 339 \$ à 2 686 \$ par an, par rapport aux préparations de lévétiracétam remboursées à l'heure actuelle, au prix indiqué.

Considérations de mise en œuvre

- Pour les régimes d'assurance médicaments publics qui requièrent une réévaluation d'admissibilité au remboursement, le renouvellement du remboursement du lévétiracétam en solution orale devrait être déterminé selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres préparations de lévétiracétam.
- Si la condition relative au prix mentionnée ci-dessus ne peut être respectée, le remboursement du lévétiracétam en solution orale entraînera vraisemblablement une hausse des couts annuels pour les régimes d'assurance médicaments. Pour gérer ces répercussions possibles, les payeurs publics devraient envisager de rembourser le lévétiracétam en solution orale uniquement chez les patients ne pouvant pas avaler de comprimés.

Points de discussion

- Il n'y a pas de données comparatives sur le lévétiracétam en solution orale et d'autres anticonvulsivants offerts en préparation liquide accessibles dans le cadre de cet examen. Les données comparatives sur le pdp-lévÉTIRAcétam en solution orale et [REDACTED] se limitent à une comparaison in vitro des propriétés physicochimiques des médicaments.
- Le CCEM reconnaît qu'en l'absence de lévétiracétam commercialisé en solution orale, certains patients incapables d'avaler des comprimés (p. ex. des enfants de moins de six ans) reçoivent une préparation magistrale.
- Le CCEM convient de la possibilité que le lévétiracétam en solution orale soit prescrit en traitement adjuvant hors du cadre autorisé par Santé Canada. Selon le clinicien expert, en pratique clinique, le lévétiracétam pourrait être envisagé en traitement de première intention de l'épilepsie.
- On sait que le lévétiracétam entraîne des réactions indésirables de nature comportementale ou psychiatrique; ces réactions sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. Le profil avantages-risques du lévétiracétam devrait être soigneusement examiné chez les patients pouvant être plus sensibles à ces effets indésirables, comme les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme.

Contexte

Le lévétiracétam est un médicament de la classe des pyrrolidines dont le mode d'action demeure inconnu. Santé Canada a autorisé l'utilisation du lévétiracétam en solution orale (100 mg/ml) selon les indications suivantes :

- en traitement adjuvant chez l'adulte épileptique dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques.
- en traitement adjuvant dans la maîtrise des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adolescent, l'enfant ou le nourrisson (âgé d'au moins un mois) atteint d'épilepsie; dans la maîtrise des crises myocloniques chez l'adolescent (âgé d'au moins 12 ans) atteint d'EMJ; dans la maîtrise des crises tonico-cloniques primaires généralisées chez l'adolescent (âgé d'au moins 12 ans) atteint d'épilepsie idiopathique généralisée.

Chez l'adulte (de 18 ans ou plus) et l'adolescent (de 12 à 17 ans) dont le poids est d'au moins 50 kg, le traitement par le lévétiracétam en solution orale (100 mg/ml) doit être amorcé à une posologie de 1 000 mg par jour, administré à raison de 500 mg, deux fois par jour. Selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 000 mg par jour toutes les deux semaines, jusqu'à concurrence de la dose quotidienne maximale recommandée de 3 000 mg. Chez l'enfant, la dose recommandée de lévétiracétam en solution orale varie en fonction de l'âge et du poids. Comme l'indique la monographie du produit, la solution orale est la forme pharmaceutique à privilégier plutôt que le comprimé chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de six ans ou ayant un poids inférieur à 25 kg et chez le patient ne pouvant pas avaler de comprimés.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue des effets bénéfiques et néfastes du lévétiracétam en solution orale dans le traitement de l'épilepsie, à la lumière du résumé des données cliniques présentées par le promoteur et d'une critique de la comparaison de coûts du promoteur. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'épilepsie et du Centre de formulations pédiatriques Goodman (CFPG).

Résumé des observations de patients

Aucun patient ou groupe de patients n'a présenté d'observations dans le cadre de l'examen. Un organisme, le CFPG (qui n'est pas un groupe ou une association de patients), a fait parvenir une lettre favorable au lévétiracétam en solution orale. Le CFPG a démarré ses activités en 2016 grâce à la contribution financière de la Fondation de la Famille Morris et Rosalind Goodman. De nos jours, les fonds philanthropiques du CFPG proviennent en majeure partie de la Fondation CHU Sainte-Justine. Pharmascience et Pendopharm sont détenues entièrement par la famille Goodman.

Essais cliniques

L'examen clinique de l'ACMTS repose sur le résumé des données cliniques présenté par le promoteur, conformément au processus d'examen sur mesure et porte principalement sur les études cliniques mentionnées dans la monographie du pdp-lévÉTIRAcétam. Toutes les données probantes présentées par le promoteur proviennent d'une tierce partie qui a étudié le lévÉTIRAcétam sous forme de comprimés (à l'exception de l'essai N1009, où la solution orale Keppra a été étudiée). Le corpus de données probantes qui a servi à l'examen comporte sept essais :

- trois essais (N051 [N = 324], N132 [N = 294] et N138 [N = 286]) menés chez des adultes (âgés de 16 à 70 ans) atteints d'épilepsie et ayant des crises partielles réfractaires.
- deux essais (N159 [N = 216] et N1009 [N = 116]) menés chez des enfants (âgés de un mois à 16 ans) atteints d'épilepsie et ayant des crises partielles réfractaires.
- deux essais (N166 [N = 122] et N1057 [N = 164]) menés chez une population composée d'enfants et d'adultes (de 4 à 65 ans) atteints d'épilepsie réfractaire et ayant des crises myocloniques ou tonico-cloniques généralisées.

Six des sept essais (N051, N132, N138, N159, N166 et N1057) sont des essais cliniques randomisés (ECR) de phase III, multicentriques, à double insu, à groupes parallèles et comparatifs avec placebo, qui étudient l'efficacité et l'innocuité du lévÉTIRAcétam en comprimés (médicament de référence) administré en traitement adjuvant (en complément à un traitement de base comprenant un à trois antiépileptiques) de l'épilepsie réfractaire chez des patients âgés de 4 à 70 ans. L'essai N1009 est un ECR étudiant le lévÉTIRAcétam en solution orale (médicament de référence : solution orale Keppra, 100 mg/ml) dans le traitement de l'épilepsie partielle réfractaire chez des patients âgés de un mois à quatre ans.

Les essais portent sur différentes posologies de lévÉTIRAcétam (de 1 000 mg par jour à 3 000 mg par jour chez l'adulte; jusqu'à 60 mg/kg par jour chez l'enfant). Dans l'essai N1009, l'âge du patient est le facteur déterminant de la posologie du lévÉTIRAcétam en solution orale. Le traitement des patients âgés de un mois à moins de six mois commence à 20 mg/kg par jour de lévÉTIRAcétam, au premier jour, et se poursuit à 40 mg/kg par jour; le traitement des patients âgés de six mois à moins de quatre ans commence à 25 mg/kg par jour de lévÉTIRAcétam, au premier jour, et se poursuit à 50 mg/kg par jour. Dans les essais N051, N132, N138, N159, N166 et N1057, les durées de la période d'évaluation à double insu sont de 12 à 24 semaines; la durée du traitement dans l'essai N1009 est de cinq jours.

En général, le pourcentage de patients ayant abandonné un essai est faible (moins de 15 %); les essais N051 et N1057 font exception (18,0 % des patients du groupe recevant 2 000 mg par jour de lévÉTIRAcétam ont cessé le traitement dans le premier essai et 16,7 % des patients du groupe placebo ont cessé le traitement dans le second essai).

Une étude de bioéquivalence du lévÉTIRAcétam en comprimé et en solution orale (deux médicaments de référence), ainsi que les données d'une étude in vitro des propriétés physicochimiques ([REDACTED]) font aussi partie du résumé du promoteur.

Critères d'évaluation

Le Comité se penche sur certains des critères d'évaluations figurant dans le résumé des données cliniques présenté par le promoteur : la réduction de la fréquence des crises, le taux de patients répondants (proportion des patients chez lesquels la réduction de la fréquence des crises est de 50 % ou plus) et les effets néfastes. Le critère d'évaluation principal de cinq essais (N051, N132, N138, N159 et N1057) est la réduction de la fréquence des crises par semaine par rapport aux valeurs de départ. Le critère d'évaluation principal des essais N1009 et N166 est la proportion des patients chez lesquels la réduction de la fréquence des crises est de 50 % ou plus à la fin de l'essai.

Efficacité

Adultes (âgés de 16 à 70 ans)

Trois essais (N051, N132 et N138) compris dans le résumé présenté par le promoteur révèlent que le traitement adjuvant par le lévétiracétam en comprimé, à une posologie de 1 000 mg par jour à 3 000 mg par jour, entraîne une réduction plus importante de la fréquence des crises chez l'adulte ayant des crises partielles par rapport au placebo.

Dans l'essai N051, chez les adultes ayant des crises partielles réfractaires, une réduction statistiquement supérieure de la fréquence des crises (le critère d'évaluation principal) est observée à la 12^e semaine dans le groupe recevant 1 000 mg par jour de lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés entre les groupes du lévétiracétam et du placebo = 16,4 %; intervalle de confiance [IC] à 98 % de 2,7 % à 28,1 %; P = 0,006), et dans le groupe recevant 2 000 mg par jour de lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (différence entre les moyennes des groupes du lévétiracétam et du placebo = 17,7 %; IC à 98 % de 4,1 % à 29,4 %; P = 0,003). Les proportions des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises, soit les taux de patients répondants, sont de 22,8 % dans le groupe recevant 1 000 mg par jour de lévétiracétam, de 31,6 % dans le groupe recevant 2 000 mg par jour de lévétiracétam et de 10,4 % dans le groupe placebo.

Dans l'essai N132, chez les adultes ayant des crises partielles réfractaires, une réduction statistiquement supérieure de la fréquence des crises est observée à la 18^e semaine dans le groupe recevant 1 000 mg par jour de lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (différence entre les médianes des groupes du lévétiracétam et du placebo = 26,1 %; P < 0,001) et dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (différence entre les médianes des groupes du lévétiracétam et du placebo = 30,1 %; P = 0,001). Les IC ne sont pas indiqués dans le résumé des données probantes du promoteur. Les proportions des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises, soit les taux de patients répondants, sont de 37,1 % dans le groupe recevant 1 000 mg par jour de lévétiracétam, de 39,6 % dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam et de 7,4 % dans le groupe placebo.

Dans l'essai N138, chez les adultes ayant des crises partielles réfractaires, on constate une réduction statistiquement supérieure de la fréquence des crises, du début de l'étude à la fin de la phase complémentaire, dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (différence entre les médianes des groupes du lévétiracétam et du placebo = 22,9 %; IC à 98 % de 14,3 % à 29,4 %; P < 0,001). Les proportions des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises, soit les taux de patients répondants, sont de 42,1 % dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam et de 16,7 % dans le groupe placebo.

Enfants (âgés de un mois à 16 ans)

L'essai N159, chez les enfants âgés de 4 à 16 ans révèle une réduction statistiquement supérieure de la fréquence hebdomadaire des crises à la 14^e semaine, dans le groupe recevant 60 mg/kg par jour de lévétiracétam, par rapport au groupe placebo (différence entre les médianes des groupes du lévétiracétam et du placebo = 26,8 %; IC à 95 % de 14 % à 37,6 %; P = 0,000 2). Les proportions des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises, soit les taux de patients répondants, sont de 44,6 % dans le groupe recevant 60 mg/kg par jour de lévétiracétam et de 19,6 % dans le groupe placebo.

Dans l'essai N1009 chez les enfants âgés de un mois à moins de quatre ans, on remarque une proportion des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises (taux de patients répondants) statistiquement supérieure au 5^e jour dans le groupe recevant le lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (groupe du lévétiracétam en solution orale = 43,1 %; groupe placebo = 19,6 %; rapport de cotes [RC] = 3,11; IC à 95 %, de 1,22 à 8,26; P = 0,013).

Population composée d'enfants et d'adultes (de 4 à 65 ans)

Dans l'essai N166, chez des patients âgés de 12 à 65 ans atteints de crises myocloniques réfractaires et chez des enfants atteints d'EMJ, une proportion statistiquement supérieure des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises (critère d'évaluation principal) est observée à la 16^e semaine dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam, par rapport au groupe placebo (groupe du lévétiracétam à 3 000 mg par jour = 58,3 %, groupe placebo = 23,3 %; RC = 4,77; IC à 95 % de 2,12 à 10,77; P < 0,001).

Dans l'essai N1057, chez des patients âgés de 4 à 65 ans atteints d'épilepsie idiopathique généralisée et ayant des crises tonico-cloniques réfractaires généralisées, une réduction statistiquement supérieure de la fréquence des crises est observée à la 24^e semaine dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam, comparativement au groupe placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés entre les groupes du lévétiracétam à 3 000 mg par jour et du placebo = 28,31 %; IC à 95 % de 8,97 % à 47,64 %; P = 0,004). Les proportions des patients ayant obtenu une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises, soit les taux de patients répondants, sont de 68,4 % dans le groupe recevant 3 000 mg par jour de lévétiracétam et de 44,0 % dans le groupe placebo.

Le Comité n'a pas reçu de données sur l'efficacité du lévétiracétam en solution orale en cours d'examen; cependant, le promoteur a fourni de l'information tirée d'une étude de bioéquivalence du lévétiracétam en comprimés et en solution orale mise au point par le promoteur du médicament de référence. Les résultats de cette étude révèlent que les IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques, pour ce qui est des deux préparations, de la surface sous la courbe (SSC) de zéro à l'infini, de la SSC de zéro à t, ainsi que de la concentration maximale (C_{max}) sont entièrement contenus dans la marge d'équivalence allant de 80 % à 125 %; cela a permis de déterminer qu'il y avait bioéquivalence entre les deux préparations. Le promoteur a aussi présenté les résultats d'une étude in vitro comprenant une analyse comparative de

[REDACTÉ]. Les résultats montrent que les excipients du produit sous sa forme en cours d'examen sont de qualité et de quantités semblables à ceux du médicament de référence quant [REDACTÉ]. La quantité de chaque ingrédient dans le produit à l'essai est équivalente à celle dans le médicament de référence, à 10 % près.

Effets néfastes (innocuité)

Le résumé des données d'innocuité clinique présenté par le promoteur repose sur le médicament de référence, soit le lévétiracétam en comprimés; aucune donnée d'innocuité n'a été recueillie sur le lévétiracétam en solution orale à l'examen.

Dans les sept essais examinés, le pourcentage de patients ayant subi au moins un événement indésirable (EI) apparu au traitement est environ le même dans les groupes recevant le lévétiracétam et dans les groupes recevant le placebo; ce pourcentage est semblable dans tous les essais, chez les adultes comme chez les enfants. Les EI apparus au traitement les plus fréquemment rapportés sont la somnolence, l'agitation, la dépression, la rhinopharyngite, les céphalées, la fatigue, l'anorexie et les étourdissements. Le clinicien expert consulté a indiqué que les EI dont les essais font état correspondent à ceux attendus en pratique clinique.

Le pourcentage des patients ayant subi au moins un EI grave et les EI graves les plus fréquents ne font pas partie du résumé présenté par le promoteur, et ce, pour toutes les études. Il en va de même pour les données relatives à l'abandon en raison d'un EI. L'information sur les EI présentant un intérêt particulier, pour chacune des études, ne figure pas non plus dans le résumé du promoteur. Cependant, il y est indiqué que le profil d'innocuité chez l'enfant concorde avec celui du lévétiracétam chez l'adulte, à l'exception des EI de nature comportementale ou psychiatrique, de l'anorexie et de la perte d'appétit; ces EI sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Aucun décès n'a été signalé pendant la période de traitement des essais cliniques examinés, à l'exception de l'essai N132, au cours duquel deux décès ont été signalés : l'un d'eux est survenu dans la période précédant la répartition aléatoire, au début de l'étude, et l'autre est survenu chez un patient qui recevait le placebo.

Cout et rapport cout/efficacité

Le cout d'acquisition d'une bouteille de 300 ml (100 mg/ml) de lévétiracétam en solution orale est de 244,26 \$, ce qui revient à un cout annuel par patient de 2 972 \$, à une posologie de 500 mg deux fois par jour.

Le promoteur a présenté une comparaison de couts évaluant le lévétiracétam en solution orale par rapport au lévétiracétam en suspension préparée extemporanément dans le traitement de l'épilepsie et des crises associées chez l'enfant et l'adulte qui satisfont aux critères indiqués dans la section clinique. Le promoteur a extrapolé le cout de la suspension préparée de lévétiracétam de celui d'une bouteille de 600 ml (50 mg/ml, 51,97 \$); le cout annuel par patient du médicament revient à 623 \$. Le cout annuel par patient du lévétiracétam en solution orale est de 2 339 \$ supérieur à celui de la suspension préparée. La comparaison est effectuée du point

de vue d'un régime d'assurance médicaments et comprend uniquement les coûts d'acquisition du médicament; les frais d'exécution d'ordonnance, les frais de préparation et la marge bénéficiaire sont exclus.

Voici les principales limites relevées par l'ACMTS dans la comparaison de coûts présentée par le promoteur :

- Le promoteur suppose que la suspension préparée en pharmacie serait produite à partir de comprimés de 500 mg; cependant, le prix du lévétiracétam en comprimés des listes des médicaments assurés varie d'une province et d'un territoire à l'autre.
- La bioéquivalence des comprimés de 750 mg et de 500 mg de lévétiracétam demeure incertaine. Le promoteur présume que la suspension préparée en pharmacie serait produite uniquement à partir de comprimés de 500 mg, mais les données sur la bioéquivalence qu'il a présentées reposent sur l'efficacité et l'innocuité des comprimés de 750 mg de lévétiracétam. Par conséquent, on ne sait pas exactement si la solution orale et la suspension préparée extemporanément à partir de comprimés de 500 mg ont une efficacité et une innocuité équivalentes; on ignore également l'incidence qu'aurait cette information sur le choix des comprimés dans la préparation en pharmacie.
- Le promoteur ne tient compte que des posologies pour adulte et adolescent dans sa comparaison de coûts, mais l'indication de Santé Canada examinée recommande également le lévétiracétam en solution orale chez l'enfant et le nourrisson ayant des crises partielles, myocloniques et tonico-cloniques primaires généralisées, à des posologies quotidiennes recommandées de 7 mg/kg à 1 500 mg deux fois par jour. Par conséquent, les coûts annuels varient énormément et la présentation du promoteur n'en tient pas compte.

L'ACMTS a procédé à des analyses exploratoires afin de pallier certaines des limites constatées; elle a notamment utilisé les coûts des comprimés de lévétiracétam en fonction de la province ou du territoire dans le calcul du coût de la suspension préparée, en supposant que cette dernière serait produite à partir de comprimés de 750 mg; elle a aussi ajouté les posologies adaptées aux enfants et aux nourrissons dans le tableau de comparaison de coûts. En tout, on s'attend à ce que le lévétiracétam en solution orale coûte aux régimes d'assurance médicaments 2 339 \$ par année de plus que la suspension préparée et 2 686 \$ par année de plus que les comprimés.

Pour que les coûts d'acquisition du lévétiracétam en solution orale soient équivalents à ceux de la suspension préparée et des comprimés, le prix devrait baisser de 79 % et de 90 %, respectivement.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Le 9 décembre 2020

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.