

PDP-LEVETIRACETAM^{MC}

Épilepsie

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : pdp-levetiracetam

Dénomination commune : Lévétiracétam

Fabricant : Pendopharm

Forme : Solution orale

Teneur : 100 mg/ml (300 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'épilepsie, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lévétiracétam est un anticonvulsivant à large spectre d'efficacité. La solution orale pdp-levetiracetam^{MC} est indiquée comme traitement adjuvant chez l'adulte épileptique dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques. De plus, il est indiqué en pédiatrie pour :

- le traitement des crises partielles chez les adolescents, enfants et nourrissons atteints d'épilepsie;
- le traitement des crises myocloniques chez les adolescents atteints d'épilepsie myoclonique juvénile;
- le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adolescents atteints d'épilepsie idiopathique généralisée.

Le lévétiracétam sous forme de comprimés (Keppra^{MC} et versions génériques) est inscrit sur les listes des médicaments, alors que la solution pour perfusion intraveineuse (pdp-levetiracetam^{MC}) figure sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Aucune solution orale de lévétiracétam n'est actuellement inscrite sur les listes des médicaments. En l'absence de solution orale, une préparation magistrale de lévétiracétam peut être remboursée. Il s'agit d'une suspension préparée extemporanément à partir des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

comprimés dans des centres hospitaliers ou des pharmacies communautaires, comme option de traitement pour les patients n'ayant pas la capacité d'avaler les comprimés. D'autres anticonvulsivants sous forme buvable figurent sur les listes des médicaments, notamment la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le valproate sodique. Il s'agit de la première évaluation de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimé et de solution pour perfusion intraveineuse a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement adjuvant chez les patients épileptiques ([INESSS 2004](#), [INESSS 2020](#)).

La solution orale de lévétiracétam a un historique de commercialisation d'environ 20 ans à l'échelle internationale. Dans ce contexte, Santé Canada a autorisé sa commercialisation selon la [Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties \(Source documentaire et expérience de commercialisation\)](#). Pour être admissible à une évaluation selon ces lignes directrices, certains éléments doivent être fournis, notamment :

- Des éléments de preuve démontrant que le produit utilisé dans les études citées par les sources documentaires (c'est-à-dire le produit de référence) est représentatif du produit à usage commercial proposé.
- Des données pertinentes et à jour sur l'expérience de commercialisation du même ingrédient médicinal à l'étranger (sur une durée d'au moins 10 ans et dans les mêmes conditions) ou des données établissant que le même ingrédient médicinal est ou a déjà été commercialisé au Canada (et utilisé dans les mêmes conditions).

L'homologation de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} par Santé Canada repose notamment sur la bioéquivalence du lévétiracétam en solution orale disponible aux États-Unis et en Europe (Kepra^{MC}) avec sa forme en comprimé, ainsi que sur la similitude des propriétés pharmaco-chimiques de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} par rapport à la solution orale de lévétiracétam (Kepra^{MC}).

Au Québec, le lévétiracétam est inscrit sur les listes des médicaments depuis 2004 pour le traitement adjuvant de l'épilepsie chez les adultes. Il est cependant utilisé depuis de nombreuses années en pédiatrie dans un contexte hors indication. Ainsi, la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} est la première formulation à avoir l'indication de Santé Canada. Des études cliniques ont donc été soumises à l'INESSS afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lévétiracétam dans la population pédiatrique. À noter toutefois que depuis 2005, Kepra^{MC} (comprimé et solution orale) est indiqué en pédiatrie aux États-Unis et en Europe.

Appréciation des données

Parmi les publications analysées, une étude de bioéquivalence (Coupez 2003) et une analyse comparative des propriétés pharmaco-chimiques non publiée ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, des études portant sur l'efficacité et l'innocuité du lévétiracétam en pédiatrie ont été considérées (Glaser 2006, Pina-Garza 2009 et 2010).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'étude de Coupez est un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, réalisé sur 24 adultes sains ayant pour but d'évaluer la bioéquivalence entre la solution orale de lévétiracétam (Keppra^{MC}) non commercialisée au Canada et les comprimés de lévétiracétam (Keppra^{MC}). Les résultats montrent qu'un volume de 7,5 ml de solution orale de lévétiracétam à la concentration de 10 % est bioéquivalent à un comprimé de 750 mg. Ainsi, à dose équivalente, le lévétiracétam sous forme de solution orale est considéré comme interchangeable avec le comprimé en raison de la similitude de leurs profils plasmatiques.

Une analyse non publiée indique que la composition et les propriétés pharmaco-chimiques de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} sont similaires à celles de la solution orale de lévétiracétam (Keppra^{MC}). Par extrapolation, la solution pdp-levetiracetam^{MC} est également considérée comme équivalente au comprimé.

Pédiatrie

Les études de Pina-Garza (2009) et de Glauser ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'appoint par le lévétiracétam, comparativement à celles d'un placebo, chez des enfants épileptiques âgés d'un mois à 16 ans et présentant des crises partielles résistantes au traitement. Il ressort de ces études que, chez ces enfants, un traitement adjuvant par le lévétiracétam, sous forme de comprimé ou de solution orale, procure une réduction significativement plus importante de la fréquence des crises épileptiques partielles par rapport au placebo. Les résultats de l'étude de prolongation de Pina-Garza (2010), laquelle incluait notamment des patients de l'étude de Pina-Garza (2009), suggèrent que les bénéfices du lévétiracétam pour le traitement des crises partielles se maintiennent à long terme. Globalement, le lévétiracétam a été bien toléré. La plupart des effets indésirables rapportés à long terme sont d'une sévérité faible ou modérée. Les effets indésirables au système nerveux central, les plus fréquents, incluent les convulsions, l'irritabilité et la somnolence.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un organisme à but non lucratif, le Centre de formulations pédiatriques Goodman du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

L'organisme souligne que le lévétiracétam a démontré son efficacité et sa sécurité chez les enfants atteints de différents sous-types d'épilepsie, et que la solution orale est utilisée en pédiatrie depuis plus d'une décennie dans d'autres pays. Compte tenu de la disponibilité d'une solution orale commerciale de lévétiracétam approuvée par Santé Canada pour une utilisation en pédiatrie, le Centre de formulations pédiatriques Goodman estime que l'usage de la préparation magistrale n'est pas justifié. De surcroît, il mentionne que la solution commerciale réduit les risques d'erreur et offre un goût plus acceptable pour les enfants, ce qui pourrait améliorer l'observance thérapeutique.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent d'une consultation avec des neurologues spécialisés dans le traitement de l'épilepsie.

Le lévétiracétam est un antiépileptique à large spectre. Les cliniciens soulignent qu'ils ont une large expérience de ce médicament et qu'ils l'utilisent fréquemment dans leur pratique clinique, tant pour le traitement des crises focales que pour celui des crises généralisées, en monothérapie ou comme

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

traitement adjuvant chez les enfants et les adultes. L'efficacité et le profil d'innocuité du lévétiracétam sont bien décrits et connus; il est bien toléré et entraîne peu d'interactions médicamenteuses. Son utilisation pour le traitement de différents types de crises épileptiques est d'ailleurs appuyée par un guide de pratique canadien (Epilepsy Implementation Task Force 2015).

La préparation magistrale de lévétiracétam sous forme de suspension, réalisée à partir des comprimés, est utilisée depuis plusieurs années chez les patients ayant de la difficulté à avaler les comprimés, principalement en pédiatrie. Comparativement à la magistrale, la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} montre une plus grande stabilité (jusqu'à sept mois à la température de la pièce après l'ouverture du flacon, lorsque conservée dans la bouteille en verre d'origine) et assure une dispersion homogène de l'ingrédient actif dans la solution, ce qui réduit le risque d'erreur de dosage. Les cliniciens mentionnent toutefois que certains patients dont l'épilepsie est bien contrôlée avec la préparation magistrale pourraient être réticents à la modification de leur traitement. Ils soulignent également que la disponibilité d'une solution orale commerciale de lévétiracétam ne modifierait pas leur utilisation du lévétiracétam, ni sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Besoin de santé

Dans la pratique actuelle, et principalement pour une clientèle pédiatrique, une préparation magistrale de lévétiracétam sous forme de suspension peut être faite en pharmacie. Cette suspension extemporanée doit être agitée avant usage afin d'assurer une dispersion optimale de l'ingrédient actif, ce qui n'est pas nécessaire avec la solution orale commerciale disponible. En outre, sa durée de stabilité est plus courte que celle de la formulation commerciale. La formulation en solution orale commerciale de lévétiracétam comble ainsi le besoin du patient pour une solution dont la dose est uniforme et la stabilité plus longue.

Considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale, la solution pdp-levetiracetam^{MC} représente une option de traitement additionnelle pour les patients ayant de la difficulté à avaler les comprimés de lévétiracétam et pour ceux requérant un ajustement précis de leur posologie, tels que ceux qui nécessitent de faibles doses.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une bouteille de 300 ml de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC}, à la concentration de 100 mg/ml, est de 244,26 \$. Ce prix est plus élevé que celui d'une quantité équivalente de lévétiracétam, c'est-à-dire 600 ml à la concentration de 50 mg/ml, sous forme de préparation magistrale (55 \$) réalisée à partir des comprimés de 500 mg et de véhicules pour suspension orale.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée, afin d'évaluer l'efficacité de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC}, comparativement à la préparation magistrale en suspension réalisée à partir des comprimés de lévétiracétam, dans le traitement de l'épilepsie chez les patients pédiatriques et adultes qui ne peuvent pas avaler de comprimés. Les résultats sont présentés sur un horizon temporel d'un an, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux. En résumé, l'efficacité et l'innocuité des deux formulations sont présumées similaires. Toutefois, l'uniformité, c'est-à-dire l'étiquetage standard et la meilleure répartition de l'ingrédient actif dans la solution, ainsi que la commodité, c'est-à-dire un volume par dose moindre en raison de sa concentration plus élevée et le fait de ne pas avoir à agiter la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

bouteille avant l'administration, seraient en faveur de pdp-levetiracetam^{MC}. Un coût additionnel annuel de ■ \$ est attendu comparativement à la préparation magistrale.

L'INESSS adhère au constat d'efficacité et d'innocuité similaires entre la préparation magistrale faite à partir des comprimés de lévétiracétam et la solution orale pdp-levetiracetam^{MC}. Toutefois, il estime qu'une analyse de minimisation des coûts serait appropriée. Bien que la préparation magistrale ne soit plus l'option privilégiée par les pharmaciens pour les patients incapables d'avaler des comprimés, en raison de la disponibilité sur le marché de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC}, celle-ci demeure le comparateur le plus pertinent et le traitement utilisé jusqu'à présent dans les pharmacies.

Une analyse de minimisation des coûts a donc été réalisée par l'INESSS. Celle-ci intègre les coûts d'acquisition des médicaments (comprimés de 500 mg [0,39 \$ par comprimé] ou solution orale pdp-levetiracetam^{MC}), celui des véhicules pour suspension orale (24,67 \$ par 473 ml), la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 % des coûts d'acquisition des médicaments), le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance mensuelle (9,28 \$) ainsi que le coût de préparation magistrale du pharmacien (tarif M1 de 17,27 \$). L'analyse suppose qu'une quantité nécessaire pour 30 jours est remise à chaque service et qu'il n'y a pas de pertes significatives entre les deux formulations.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant pdp-levetiracetam^{MC} solution orale à la magistrale en suspension de lévétiracétam (INESSS)

Médicament	Coût mensuel de traitement selon l'âge, le poids corporel et la posologie recommandée ^a			
	Nourrissons de 6 mois et moins (4 à 8 kg)	Nourrissons et enfants de 6 mois à 6 ans (8 à 20 kg)	Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (20 à 50 kg)	Adultes et adolescents (≥ 50 kg)
Solution orale pdp-levetiracetam ^{MC,b}	24 à 97 \$	51 à 321 \$	113 à 790 \$	269 à 790 \$
Préparation magistrale de lévétiracétam ^c	30 à 45 \$	36 à 94 \$	49 à 195 \$	83 à 195 \$

- a Selon la monographie de pdp-levetiracetam^{MC} solution orale, la posologie recommandée est de 7 à 21 mg/kg deux fois par jour jusqu'à l'âge de 6 mois, puis de 10 à 30 mg/kg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 1 500 mg. Chez les personnes de 50 kg et plus, la posologie recommandée est de 500 à 1 500 mg deux fois par jour.
- b Coût de traitement incluant le coût d'acquisition du médicament, la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance mensuelle.
- c Coût de traitement incluant le coût d'acquisition des comprimés de lévétiracétam 500 mg, celui des véhicules pour suspension orale, la marge bénéficiaire du grossiste, le coût moyen des services professionnels du pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance mensuelle et le coût de préparation magistrale du pharmacien.

Ainsi, dans la très grande majorité des situations, un traitement par la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} est plus onéreux que par la préparation magistrale réalisée à partir de comprimés de lévétiracétam, selon des âges, des intervalles de poids corporel et des posologies comparables. Une exception existe, dans le cas où une très faible quantité de magistrale serait préparée pour un nourrisson recevant une faible dose quotidienne; toutefois, la préparation d'une magistrale de faible volume (comprenant 2 500 mg de lévétiracétam ou moins) est jugée peu fréquente.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} juillet 2019 au 30 juin 2020, les enfants de 6 ans et moins représentaient environ 50 % de l'ensemble des patients recevant le lévétiracétam sous forme de préparation magistrale. Pour les patients de cette catégorie d'âge, le coût de traitement par la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} est jusqu'à 3,4 fois plus élevé que celui de la préparation magistrale actuellement utilisée.

Il est à noter que, compte tenu de l'absence de données de stabilité de la solution commerciale pdp-levetiracetam^{MC} hors de la bouteille originale, les pharmaciens pourraient remettre la bouteille complète. Dans ces cas, le nombre de services du pharmacien et, donc, les frais d'exécution d'une ordonnance payés par la RAMQ, seraient plus faibles que ce qui a été calculé dans l'analyse, soit 1 fois tous les 30 jours. Toutefois, après validation, cet élément a un impact faible sur les résultats de l'analyse réalisée.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Bien que les préparations magistrales de lévétiracétam soient réalisées par des professionnels qualifiés et selon des normes relatives à la préparation de produits non stériles en pharmacie, la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} offre une présentation, une concentration et un étiquetage standards et uniformisés qui pourraient être associés à moins d'erreurs d'administration. D'ailleurs, l'étude observationnelle de Hérault (2019), réalisée par un centre hospitalier pédiatrique québécois, porte sur les difficultés associées aux préparations magistrales à la sortie de l'hôpital. Cette étude rapporte une difficulté d'accès, des erreurs de préparation, des manquements importants sur les étiquettes remises, ainsi qu'un manque d'instructions transmises quant à la nécessité d'agiter le produit avant son utilisation.

La solution orale commerciale prête à l'emploi pourrait libérer du temps au personnel technique et aux pharmaciens en lien avec la préparation magistrale de lévétiracétam dans les pharmacies communautaires et les établissements de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire afin d'estimer l'effet de l'inscription de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé pour les patients atteints d'épilepsie et ne pouvant recevoir le lévétiracétam sous forme de comprimés. Celle-ci a été réalisée à partir des statistiques de facturation des comprimés de lévétiracétam provenant de la base de données *Pharmastat* d'IQVIA^{MC}, de données épidémiologiques ainsi que de postulats provenant de la documentation scientifique ou appuyés par des experts. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS									
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT											
Nombre annuel de comprimés de lévétiracétam (RAMQ, 2019)	10 679 697	s. o.									
Répartition de l'utilisation du lévétiracétam selon l'âge : <ul style="list-style-type: none"> 0 à 5 ans 6 à 17 ans 18 ans ou plus 	█ % █ % █ %	s. o.									
Proportion d'utilisation d'une formulation liquide en raison de l'incapacité à avaler des comprimés, selon l'âge : <ul style="list-style-type: none"> 0 à 5 ans 6 à 17 ans 18 ans ou plus 	█ % █ % █ %	s. o.									
Dose moyenne pondérée d'un comprimé de lévétiracétam	█ mg	s. o.									
Nombre de jours de traitement par la préparation magistrale de lévétiracétam (RAMQ, 2019)	s. o.	49 074									
Dose moyenne quotidienne des ordonnances de lévétiracétam servies sous forme de préparation magistrale	s. o.	788 mg									
Nombre d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide ^a (sur 3 ans) <ul style="list-style-type: none"> RAMQ Établissements de santé^b Total 	█ et █ █ et █ █ et █	1 406, 1 585 et 1 763 s. o. 1 406, 1 585 et 1763									
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS											
Parts de marché de pdp-levetiracetam ^{MC} solution orale	█ %	100 %									
Provenance de ses parts de marché	Préparation magistrale de lévétiracétam	Préparation magistrale de lévétiracétam									
COÛTS DES TRAITEMENTS											
Coût moyen par ordonnance standardisée ^a <ul style="list-style-type: none"> pdp-levetiracetam^{MC} solution orale 100 mg/ml (300 ml) préparation magistrale de lévétiracétam 50 mg/ml (600 ml) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>RAMQ^c</th> <th>Étab.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>█ \$</td> <td>█ \$</td> </tr> <tr> <td>█ \$</td> <td>█ \$</td> </tr> </tbody> </table>	RAMQ ^c	Étab.	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$	<table border="1"> <thead> <tr> <th>RAMQ^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>269 \$</td> </tr> <tr> <td>83 \$</td> </tr> </tbody> </table>	RAMQ ^c	269 \$	83 \$
RAMQ ^c	Étab.										
█ \$	█ \$										
█ \$	█ \$										
RAMQ ^c											
269 \$											
83 \$											

Étab. : Établissements de santé; s. o. : Sans objet.

a Selon l'hypothèse, aux fins de comparaison, selon laquelle une ordonnance standardisée comprend 30 000 mg de lévétiracétam en formulation liquide pour administration orale.

b Le fabricant a estimé ce nombre à l'aide de diverses hypothèses (non mentionnées dans le présent tableau). L'INESSS estime que l'utilisation dans les établissements de santé est faible en comparaison de son usage potentiel dans les pharmacies communautaires et n'a pas effectué d'analyse dans ce milieu de soins de santé.

c Les estimations incluent les coûts des services professionnels du pharmacien (pour l'exécution de l'ordonnance et pour la préparation magistrale) ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le remboursement de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} engendrait un impact budgétaire net total d'environ █ \$ sur le budget de la RAMQ et celui des établissements de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate en fonction du niveau d'information disponible dans la base de données *Pharmastat* d'IQVIA^{MC} et des publications répertoriées dans la documentation scientifique, utilisées pour appuyer certaines hypothèses. Toutefois, l'INESSS a considéré une approche différente, celle-ci reposant sur les données de facturation de la RAMQ entre

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

2015 et 2020 pour les personnes recevant le lévétiracétam sous forme de préparation magistrale. De plus, seul l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ a été estimé considérant que les coûts en établissements de santé seraient faibles et que pdp-levetiracetam^{MC} solution orale n'est pas associée à un usage particulier dans les hôpitaux, mais plutôt utilisé de manière chronique en milieu ambulatoire. Les hypothèses retenues ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Nombre d'ordonnances standardisées de lévétiracétam servi en formulation liquide : Dans son analyse, le fabricant a utilisé les données de consommation, soit le volume total de comprimés de lévétiracétam utilisés annuellement, jumelées à des hypothèses soutenues par la documentation scientifique en lien avec l'incapacité des patients à avaler des comprimés selon différentes catégories d'âge. Bien que cette approche ait été jugée adéquate, l'INESSS préfère retenir une méthode plus précise. En effet, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ entre 2015 et 2020 pour les services de lévétiracétam sous forme de préparation magistrale, les nombres de jours de traitement combinés à la dose moyenne quotidienne ont permis d'établir les nombres attendus d'ordonnances, selon une standardisation de 30 000 mg par ordonnance (correspondant au contenu d'une bouteille de pdp-levetiracetam^{MC} solution orale, retenu aux fins de comparaison). L'utilisation de cette approche réduit de manière importante la taille du marché du lévétiracétam sous forme liquide.
- Parts de marché de pdp-levetiracetam^{MC} solution orale : En présence d'une formulation commerciale sur les listes, il est présumé dans l'analyse de l'INESSS que la préparation magistrale de lévétiracétam serait entièrement délaissée. Les parts de marché ont donc été rehaussées à 100 %. Cette modification augmente légèrement l'impact budgétaire.

L'analyse du fabricant et celle de l'INESSS possèdent une limite digne de mention. En effet, la méthode de standardisation d'une quantité de 30 000 mg de lévétiracétam par ordonnance tend à favoriser un plus grand écart de coût entre les deux produits. Ainsi, comparativement à une analyse où il aurait été supposé que de plus petits formats auraient été préparés pour certains patients (par exemple, en raison d'une faible dose quotidienne ou du poids corporel), le coût de la magistrale de lévétiracétam est légèrement sous-estimé étant donné que le volume préparé fait varier le prix. En effet, le tarif associé à la préparation de la magistrale et payé par la RAMQ au pharmacien est fixe et aurait donc eu un poids relatif plus important lorsque de plus petits formats sont préparés. Cependant, cette méthode de standardisation a été retenue à défaut d'avoir pu pondérer les coûts de traitement par la magistrale de lévétiracétam en fonction des volumes nécessaires pour chaque patient (selon leur posologie, poids corporel et âge); elle a comme effet, au final, de légèrement surestimer les résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution orale de pdp-levetiracetam^{MC} sur les listes des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	343 446 \$	387 079 \$	430 711 \$	1 161 236 \$
Nombre d'ordonnances	1 406	1 585	1 763	4 754
IMPACT NET^b				
RAMQ	262 338 \$	295 667 \$	328 995 \$	887 000 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			739 095 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			1 428 260 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en considérant un nombre attendu plus faible d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide au cours des trois prochaines années (1 239, 1 324 et 1 398), en effectuant une extrapolation alternative des données de facturation de la RAMQ.

d Les estimations sont réalisées considérant un nombre attendu plus élevé d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide au cours des trois prochaines années (1 517, 1 732 et 1 947), en effectuant une extrapolation alternative des données de facturation de la RAMQ et en utilisant la dose moyenne de l'ensemble des patients prenant du lévétiracétam (1 161 mg) aux fins d'estimation de la taille du marché (pour un nombre total d'ordonnances standardisées de lévétiracétam en formulation liquide de 2 235, 2 552 et 2 868).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 0,9 M\$ viendraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de la solution orale de pdp-levetiracetam^{MC}. De plus, une incidence budgétaire de faible ampleur viendrait s'ajouter sur le budget des établissements de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimés a déjà été reconnue chez l'adulte.
- La solution orale de lévétiracétam, disponible aux États-Unis et en Europe (Keppra^{MC}), est bioéquivalente à sa version en comprimés. De plus, la composition et les propriétés pharmacochimiques de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} sont semblables à celles du lévétiracétam en solution orale disponible aux États-Unis et en Europe (Keppra^{MC}).
- L'efficacité du lévétiracétam en pédiatrie est appuyée par différentes études cliniques et son utilisation est recommandée dans plusieurs lignes directrices.
- La solution orale pdp-levetiracetam^{MC} présente un profil d'innocuité favorable dans la population pédiatrique, et peu de risques d'interaction médicamenteuse.
- La solution orale pdp-levetiracetam^{MC} remplacerait la préparation magistrale de suspension orale de lévétiracétam chez les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimés.
- Le recours à la solution orale de lévétiracétam commerciale chez les personnes qui peuvent prendre des comprimés est peu probable. On ne s'attend pas à ce que la solution orale soit utilisée dans d'autres situations.
- Sur la base d'une efficacité et innocuité jugées non différentielles entre la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} et la préparation magistrale de lévétiracétam ainsi que d'un coût de traitement plus élevé, la solution orale est jugée non efficiente.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'inscription de pdp-levetiracetam^{MC} permettrait l'accès à une solution orale de lévétiracétam fabriquée selon les *Bonnes pratiques de fabrication* de Santé Canada, avec un étiquetage uniforme et standard.
- L'impact budgétaire net de l'inscription de la solution orale pdp-levetiracetam^{MC} serait d'environ 0,9 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Coupez R, Straetemans R, Sehgal G, et coll.** Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of a 10% oral solution (750 mg) and 750-mg tablets. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1370-6.
- **Epilepsy Implementation Task Force.** Provincial guidelines for the management of epilepsy in adults and children. 2015.
- **Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et coll.** Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006;66:1654-60.
- **Hérait MK, Duong MT, Elchebly C, et coll.** Patient access to compounded drugs in paediatrics after discharge from a tertiary centre. *Paediatr Child Health* 2019;24(3):193-9.
- **Pina-Garza JE, Nordli Jr DR, Rating D, et coll.** Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50(5):1141-9.
- **Pina-Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, et coll.** Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to <4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clin Ther* 2010;32(11):1935-50.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).