

PDP-LEVETIRACETAM^{MC}

Épilepsie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : pdp-levetiracetam
Dénomination commune : Lévétiracétam
Fabricant : Pendopharm
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 100 mg/ml (5 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 pour perfusion intraveineuse (I.V.) pdp-levetiracetam^{MC} sur la *Liste des médicaments - Établissements* 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 qui est notamment indiqué comme « traitement adjuvant chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques ». Le lévétiracétam sous forme de comprimés (Keppra^{MC} et versions génériques) est inscrit sur les listes des médicaments sans restriction. La solution pour perfusion I.V. de lévétiracétam est une option de remplacement pour les patients qui ne peuvent être temporairement traités par voie orale. D'autres anticonvulsivants sous forme de solution injectable, tels que le brivaracétam, le lacosamide, le phénobarbital et la phénytoïne, figurent sur la *Liste des médicaments - Établissements*. Il s'agit de la première évaluation de pdp-levetiracetam^{MC} en solution pour perfusion I.V.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimés a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement adjuvant chez les patients épileptiques ([INESSS 2004](#)).

Le lévétiracétam en solution pour perfusion I.V. 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 pdp-levetiracetam^{MC} par Santé Canada repose notamment sur les résultats d'études portant sur la préparation orale de lévétiracétam, sur la mise en évidence d'une biodisponibilité comparable entre la préparation orale de lévétiracétam et la préparation parentérale de lévétiracétam disponible en Europe et aux États-Unis (Keppra^{MC}), ainsi que sur la similitude des propriétés pharmaco-chimiques de pdp-levetiracetam^{MC} par rapport à la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra^{MC}).

Appréciation des données

Parmi les publications analysées, une étude de bioéquivalence (Ramael 2006), l'étude clinique de Baulac (2017) ainsi qu'une analyse comparative des propriétés pharmaco-chimiques non publiée ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Ramael est un essai de phase I, à répartition aléatoire, réalisé sur 18 adultes sains ayant pour but d'évaluer la bioéquivalence entre la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra^{MC}) et les comprimés de lévétiracétam. Les résultats montrent qu'une dose de 1 500 mg administrée par voie I.V. est bioéquivalente à trois comprimés de 500 mg. En effet, comparativement à la formulation orale, l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la moyenne de la surface sous la courbe ainsi que les ratios de la moyenne de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la solution pour injection I.V. se situent dans l'intervalle de bioéquivalence défini par Santé Canada (de 80 à 125 %). Ainsi, les doses de lévétiracétam administrées par voie I.V. ou orale sont interchangeables sans ajustement, en raison de la similitude de leurs profils plasmatiques.

L'étude de Baulac est un essai multicentrique, à devis ouvert, ayant pour but d'évaluer l'innocuité de la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra^{MC}) en remplacement des comprimés de lévétiracétam. L'étude a inclus 25 adultes épileptiques recevant une dose stable de lévétiracétam par voie orale pour le traitement d'appoint de crises partielles. Dans le cadre de l'essai, tous les patients transféraient de traitement pour recevoir le lévétiracétam sous forme injectable pendant quatre jours, après quoi, ils recevaient de nouveau la formulation orale et étaient suivis durant un à sept jours. Les

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).

résultats montrent que la transition des patients recevant du lévétiracétam par voie orale à la voie I.V. est bien tolérée. Aucun effet indésirable grave ou lié à l'injection n'a été rapporté.

Enfin, une analyse non publiée indique que la composition et les propriétés pharmaco-chimiques de pdp-levetiracetam^{MC} sont similaires à celles de la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra^{MC}).

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 d'efficacité, utilisé tant pour le traitement des crises focales que pour celui des crises généralisées, en monothérapie ou comme traitement adjuvant chez les enfants et les adultes. Les cliniciens soulignent qu'ils ont une expérience importante avec ce médicament et l'utilisent fréquemment dans leur pratique clinique. L'efficacité et le profil d'innocuité du lévétiracétam sont bien décrits; il est bien toléré et entraîne peu d'interactions médicamenteuses.

Les patients épileptiques hospitalisés et chez qui l'administration de médicaments oraux n'est temporairement pas possible reçoivent un traitement de relais par voie I.V. Le plus souvent, il s'agit de la phénytoïne, de l'acide valproïque, du phénobarbital, du lacosamide ou encore du brivaracétam. L'utilisation du brivaracétam par voie I.V. représente une alternative intéressante pour les patients traités par le lévétiracétam *per os* puisque ces deux agents ont le même mécanisme d'action. Cependant, les conversions entre les différents traitements nécessitent un ajustement de doses. De l'avis des cliniciens, l'accès à la forme injectable I.V. de lévétiracétam simplifierait la prise en charge des patients ne pouvant temporairement recevoir la forme orale puisque cela permettrait de poursuivre le traitement avec le même agent, sans ajustement de doses. Cela éviterait donc les inconvénients liés au transfert vers un autre anticonvulsivant, notamment la titration des doses et la survenue potentielle de symptômes de sevrage. Cela permettrait également de limiter l'exposition des patients à des traitements associés à des toxicités importantes, dont la phénytoïne liée à des risques d'arythmies, d'hypertension ou de réactions allergiques.

Les patients non connus épileptiques et hospitalisés pour un *status epilepticus*, par exemple, reçoivent principalement du lorazépam ou de la phénytoïne par voie I.V. à l'urgence. Parmi les autres options disponibles par voie I.V., mentionnons l'acide valproïque, le phénobarbital, le lacosamide et le brivaracétam. Elles sont toutefois peu utilisées en pratique; l'acide valproïque est difficile à obtenir, le phénobarbital présente un profil d'innocuité défavorable ainsi que des risques d'interactions médicamenteuses, le brivaracétam et le lacosamide ne sont généralement pas disponibles aux urgences. Les cliniciens estiment que l'utilisation *de novo* du lévétiracétam sous forme d'injection I.V. chez certains patients hospitalisés pour un *status epilepticus* faciliterait leur prise en charge ultérieure par les neurologues, puisque le traitement pourrait être poursuivi par voie orale.

De l'avis des experts consultés, le risque de mésusage avec le lévétiracétam injectable est très faible compte tenu du fait qu'il est administré par voie I.V. par des professionnels qualifiés et uniquement dans le cadre contrôlé des établissements de santé.

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).

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient.

Besoin de santé

L'administration du lévétiracétam par voie orale peut être temporairement impossible en raison d'un problème de dysphagie grave, de malabsorption ou lorsque le réflexe de déglutition est absent. Malgré l'existence de nombreux anticonvulsivants oraux, seules quelques alternatives sont disponibles par voie injectable. Les patients qui reçoivent le lévétiracétam par voie orale pourraient à l'occasion nécessiter l'administration I.V. de cet anticonvulsivant. Plusieurs avantages pourraient être liés au transfert du lévétiracétam d'une voie à l'autre, telle la possibilité de contrôler plus facilement les crises épileptiques réfractaires ou d'éviter des symptômes de sevrage. Par conséquent, le lévétiracétam I.V. répond à un besoin de santé chez les patients qui reçoivent le lévétiracétam sous forme de comprimés, mais pour qui la voie orale n'est temporairement pas possible. Le besoin de santé pour un agent antiépileptique ayant peu d'interactions médicamenteuses, peu d'effets indésirables et qui est bien toléré, est présent. De plus, un agent qui permettrait le passage de la voie *per os* à la voie I.V. sans nécessité de conversion des doses est également souhaitable.

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

Le prix soumis d'une fiole de 5 ml de pdp-levetiracetam^{MC} (100 mg/ml) est de 21,26 \$. Le coût de traitement journalier, à raison de 500 à 1 500 mg deux fois par jour, varie ainsi de 43 à 128 \$. Il est plus élevé que celui des autres antiépileptiques injectables tels que le brivaracétam, le lacosamide, le lorazépam et la phénytoïne, lequel varie de 2 à 90 \$ par jour.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficiency de la solution pour injection pdp-levetiracetam^{MC} comparativement à l'absence de traitement adjuvant (placebo) pour la prise en charge de l'épilepsie chez les patients adultes recevant déjà le lévétiracétam par voie orale et pour lesquels l'administration orale ne peut être temporairement poursuivie. Les paramètres cliniques de cette analyse reposent sur les données cliniques de la formulation orale de lévétiracétam, lesquelles sont transposées à la formulation intraveineuse grâce à la démonstration d'une bioéquivalence. L'analyse porte sur un horizon temporel d'un an et elle a été effectuée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse, des ressources en soins de santé pour la prise en charge des crises d'épilepsie accrues avec le placebo et de la perte de productivité, et ce, pour une durée d'hospitalisation de 2,3 jours.

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).

Principaux résultats de l'analyse coût-conséquences comparant lévétiracétam I.V. au placebo (Fabricant)

Paramètre	Lévétiracétam I.V. comparativement au placebo	
DONNÉE CLINIQUE		
Efficacité	Avantage le lévétiracétam I.V.	
Innocuité	Jugée similaire	
DONNÉE ÉCONOMIQUE (COÛT PAR PATIENT)		
Acquisition des médicaments		\$
Administration des médicaments		\$
Prise en charge de l'épilepsie		\$
Perte de productivité		\$
Différentiel total (coûts additionnels)		\$

I.V. : Intraveineux.

Selon le fabricant, il appert que la solution pour injection pdp-levetiracetam^{MC} aurait une efficacité supérieure, mais une innocuité similaire au placebo. De plus, ses coûts seraient supérieurs à ceux de son comparateur (■ \$).

L'INESSS estime que l'analyse coût-conséquences constitue un devis adéquat dans un contexte où les avantages sont difficilement quantifiables. Cependant, puisque le lévétiracétam est utilisé depuis de nombreuses années, tant en monothérapie de première intention qu'en traitement adjuvant, il considère que l'utilisation de la formulation intraveineuse pourrait être bénéfique chez deux catégories de patients. Ainsi, l'évaluation de l'efficacité de pdp-levetiracetam^{MC} est plutôt réalisée en deux temps, à savoir en relais à la forme orale de lévétiracétam, comme chez les patients en périopératoire (ci-après, patients déjà traités), et lors de la prise en charge aux urgences (ci-après, patients *de novo*), comme en présence d'un *status epilepticus*.

Patients déjà traités pour leur épilepsie et hospitalisés, chez qui l'administration orale n'est temporairement pas possible

Pour ces patients épileptiques hospitalisés chez qui l'administration du lévétiracétam par voie orale n'est temporairement plus possible, le relais par voie I.V. avec la phénytoïne, le lacosamide ou encore le brivaracétam représente l'une des options utilisées par les cliniciens en pratique. Cependant, bien que le brivaracétam par voie I.V. puisse être l'option privilégiée dans des cas particuliers en raison du mécanisme d'action commun, son utilisation se fait dans un contexte de nécessité médicale particulière, étant normalement permise en relais à un traitement oral avec le brivaracétam, lequel ne peut être administré conjointement au lévétiracétam. De surcroît, peu importe l'option, la réalisation d'une analyse coût-conséquences est largement limitée par l'absence de données comparant l'efficacité et l'innocuité des différents traitements possibles.

On peut toutefois noter que, peu importe la mesure utilisée par l'équipe soignante pour tenter de contrôler l'état du patient en l'absence de la disponibilité de la voie orale, les conversions entre les différents traitements utilisés en pratique clinique peuvent nécessiter un ajustement de doses, alors que l'interchangeabilité des doses *per os* et I.V. du lévétiracétam se fait sans ajustement, ce qui limite les risques d'erreur. De plus, pour les patients qui reçoivent le lévétiracétam par voie orale en externe, l'inscription de sa forme I.V. sur la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait au personnel hospitalier de poursuivre le traitement avec ce même agent, ce qui éviterait les symptômes de sevrage.

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).

De plus, les experts consultés ont rapporté que le profil d'innocuité de la phénytoïne serait moins favorable que celui du lévétiracétam. En effet, ils ont soulevé des risques d'arythmie, d'hypotension ou encore de réactions allergiques pouvant être associés à la phénytoïne.

Patients *de novo* hospitalisés, chez qui l'administration orale n'est pas possible

Pour les patients non connus épileptiques qui sont hospitalisés, par exemple pour un *status epilepticus*, les benzodiazépines constituent le premier choix de traitement; il s'agit généralement du lorazépam. À celui-ci s'ajoute un médicament intraveineux d'une autre classe pour contrôler les crises, tel que la phénytoïne ou encore le lévétiracétam. D'autres options sont également disponibles, notamment l'acide valproïque, mais elles sont toutefois peu utilisées en pratique pour ces patients. Ainsi, puisque certaines ressemblances et dissemblances existent entre le lévétiracétam et la phénytoïne, soit le comparateur jugé le plus pertinent, les éléments cliniques et économiques de chacun sont mis en parallèle dans une analyse coût-conséquences.

Principaux résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le lévétiracétam à la phénytoïne, tous deux administrés par voie intraveineuse (INESSS)

	Lévétiracétam I.V.	Phénytoïne I.V.
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité	L'efficacité serait comparable ^a	
Innocuité	Le lévétiracétam serait avantagé, alors que la phénytoïne peut être associée à de l'arythmie, de l'hypotension et des réactions allergiques ^a	
<i>Le lévétiracétam I.V. serait avantagé cliniquement</i>		
PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT PAR LE PERSONNEL HOSPITALIER		
Avantages et inconvénients associés aux options	Absence de sevrage advenant la poursuite du traitement par voie orale	Nécessité de conversion de dose lors du transfert au traitement par voie orale avec le lévétiracétam
<i>Prise en charge du traitement facilitée avec le lévétiracétam I.V.</i>		
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement	213 \$ ^b 145 \$ ^c	33 \$ ^b
<i>Coût de traitement supérieur avec le lévétiracétam I.V.</i>		

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

- a En l'absence de données probantes dans la documentation scientifique, l'efficacité et l'innocuité comparatives reposent sur l'avis des experts consultés.
- b Coût de traitement estimé à partir de la posologie moyenne quotidienne des monographies des produits, sur une durée d'hospitalisation de 2,5 jours.
- c Coût de traitement intraveineux, sur une durée moyenne d'hospitalisation de 2,5 jours, obtenu à partir de la conversion 1:1 de la dose quotidienne moyenne observée pour le lévétiracétam *per os*, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.

Sur la base de l'analyse coût-conséquences, l'INESSS est d'avis que la formulation I.V. de lévétiracétam procure un contrôle du *status epilepticus* comparable à celui de la phénytoïne. Cependant, alors que la phénytoïne agit notamment au niveau hémodynamique, le profil d'innocuité du lévétiracétam serait avantageux. Quant à la prise en charge du traitement des patients épileptiques lors du passage à la voie

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).

orale, elle s'en trouverait facilitée avec ce dernier, par la disponibilité à la section régulière des listes de la formulation *per os* et par l'absence de conversion des doses.

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)

L'inscription de la solution pour perfusion I.V. du lévétiracétam sur la *Liste des médicaments – Établissements* serait bénéfique, particulièrement chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire recevant déjà le lévétiracétam par voie orale comme traitement adjuvant et qui nécessiteraient momentanément une administration I.V., par exemple durant une hospitalisation. Chez ces patients, une transition vers le lévétiracétam I.V. favoriserait la continuité des soins. Cela représenterait pour l'équipe soignante une option avantageuse en raison de la réduction du risque de sevrage et de la simple conversion de dose entre les deux formes pharmaceutiques. Le contrôle de la maladie pour le patient en serait facilité, ce qui pourrait se traduire par une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers et une hospitalisation plus courte pour le patient. Le risque de mésusage du pdp-levetiracetam^{MC} est considéré comme faible puisque son usage nécessite la voie I.V et s'administre uniquement dans le cadre contrôlé des établissements de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de la formulation I.V. de lévétiracétam chez les patients adultes souffrant d'épilepsie, recevant déjà le lévétiracétam par voie orale comme traitement adjuvant et pour lesquels l'administration orale ne peut être temporairement poursuivie. Le nombre de patients a été estimé à partir des données historiques portant sur les comprimés de lévétiracétam (2015 à 2019) provenant de PharmaStat^{MC} (IQVIA^{MC}). Les principales hypothèses retenues 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 de patients traités par les comprimés de lévétiracétam (sur 3 ans)	■, ■ et ■	17 172, 18 245 et 19 317
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicament	s. o.	84,5 %
Proportion de patients hospitalisés annuellement	■ %	12 %
Proportion de patients hospitalisés nécessitant l'administration intraveineuse d'un antiépileptique	■ %	20 %
Nombre de patients à traiter (sur 3 ans)	■, ■ et ■	439, 492 et 521
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du lévétiracétam I.V. (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	90 %, 95 % et 95 %
Principale provenance de ces parts de marché	Absence de traitement adjuvant	Phénytoïne
FACTEUR INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée de traitement	■ jours	2,5 jours
Coût moyen de traitement par patient		
Lévétiracétam I.V.	■ \$	144,94 \$
Phénytoïne	s. o.	33 \$

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, des coûts supplémentaires sur trois ans de ■ \$ sont estimés sur le budget des établissements de santé.

L'INESSS estime que, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié quelques intrants spécifiques au contexte québécois, notamment relativement au nombre de patients traités, lequel est plutôt basé sur les données de facturation de la RAMQ, et à la durée de traitement, laquelle est plutôt établie à 2,5 jours dans un souci de concordance avec l'évaluation précédente du brivaracétam ([INESSS 2019](#)) et puisqu'elle est toujours jugée adéquate. Finalement, la provenance des parts de marché du lévétiracétam a également été modifiée alors que, selon l'opinion des experts consultés, elles proviendraient majoritairement de la phénytoïne. Les experts rapportent également qu'il est possible, dans certaines situations, que la formulation intraveineuse de lévétiracétam remplace le lorazépam, au lieu de s'ajouter, mais l'ampleur est difficilement estimable. Ainsi, pour des fins de simplification de la présente analyse, cela n'a pas été considéré.

Il convient de mentionner que, lorsque le lévétiracétam est utilisé en tant que traitement adjuvant, il est possible que ses parts de marché puissent provenir du brivaracétam. Cependant, puisque le critère reconnu pour le paiement de ce dernier précise qu'il doit être utilisé en relais à un traitement oral avec le brivaracétam, les autorisations sont accordées pour de nombreuses situations dans un contexte de nécessité médicale particulière. En analyse de sensibilité, la possibilité que 25 % des parts de marché du lévétiracétam puissent provenir du brivaracétam plutôt que de la phénytoïne a été explorée.

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 pour injection pdp levetiracetam^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissement pour le traitement des patients souffrant de crise épileptique partielle, chez qui la voie orale n'est temporairement pas disponible (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	65 236 \$	72 174 \$	76 425 \$	213 835 \$
Nombre de patients	439	492	521	1 452
IMPACT NET				
Établissements	49 141 \$	55 073 \$	58 320 \$	162 534 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^a			58 243 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^b			428 001 \$

I.V. : Intraveineuse.

- a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients hospitalisés annuellement réduite de 15 %, d'une proportion de patients nécessitant une administration I.V. d'un antiépileptique réduite de 15 % ainsi que des parts de marché du lévétiracétam provenant à 25 % du brivaracétam, lequel est vraisemblablement autorisé pour des motifs de nécessités médicales particulières.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients hospitalisés augmentée de 15 %, d'une proportion de patients nécessitant une administration I.V. d'un antiépileptique augmentée de 15 % ainsi que d'une durée de traitement rehaussée à 4,6 jours.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 162 000 \$ seraient engendrés sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription de la solution injectable I.V. de lévétiracétam. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 452 patients seraient traités au cours des 3 prochaines années.

Une analyse de scénario a également été effectuée, en utilisant le nombre de fioles pour administration intraveineuse de lévétiracétam obtenues grâce au Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada, lequel se chiffre à ■ au Canada en 2018. À partir de cette information soumise par le fabricant, des estimations ont été réalisées par l'INESSS pour le Québec. Dans l'hypothèse d'une utilisation comparable dans l'ensemble des provinces et de l'utilisation par les patients de 3 fioles en moyenne par hospitalisation, 2 486 patients pourraient recevoir un traitement intraveineux de lévétiracétam au cours de la première année couverte par la présente analyse. Ces chiffres sont corroborés par des données préliminaires sur les ventes en établissement de santé depuis novembre 2019 de pdp levetiracetam^{MC} pour l'ensemble des usages, données tirées de la banque de données *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH) d'IQVIA^{MC}. En utilisant la même croissance que celle retenue pour l'analyse de base, les mêmes parts de marché et les mêmes provenances, il appert que les coûts sur le budget des établissements pourraient plutôt être de l'ordre de 779 000 \$ au cours des trois premières années suivant l'inscription. Précisons cependant que ces coûts sont présumés être déjà assumés en grande partie par les établissements de santé. Par conséquent, l'ampleur de l'impact budgétaire estimé par ce scénario pourrait être grandement réduite.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire pdp-levetiracetam^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimés a déjà été reconnue.

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).

- Les comprimés de lévétiracétam sont inscrits sur les listes des médicaments.
- La solution pour perfusion I.V. de lévétiracétam, disponible en Angleterre et aux États-Unis (Keppra^{MC}), est bioéquivalente à sa version en comprimés.
- La composition et les propriétés pharmaco-chimiques du lévétiracétam en solution pour perfusion I.V. disponible en Angleterre et aux États-Unis (Keppra^{MC}) sont semblables à celles de pdp-levetiracetam^{MC}.
- La transition des patients recevant du lévétiracétam par voie orale à la voie I.V. est bien tolérée.
- Aucune conversion de doses n'est nécessaire pour le passage de la voie orale à la voie I.V.
- pdp-levetiracetam^{MC} présente un profil d'innocuité favorable et peu de risques d'interaction médicamenteuse. Il comblerait un besoin de santé, particulièrement chez les patients qui reçoivent le lévétiracétam sous forme de comprimés, mais pour qui la voie orale n'est pas possible.
- Le risque de mésusage est considéré comme faible.
- D'un point de vue pharmacoéconomique, chez les patients traités pour leur épilepsie, qui sont hospitalisés et chez qui l'administration orale n'est temporairement pas possible, la réalisation d'une analyse coût-conséquences est largement limitée par l'absence de données comparant l'efficacité et l'innocuité des différentes mesures utilisées par l'équipe soignante pour tenter de contrôler l'état du patient. La formulation I.V. de lévétiracétam permettrait cependant, à ces patients qui recevaient le lévétiracétam par voie orale, de changer de voie d'administration sans ajustement de dose, de diminuer les symptômes de sevrage et de recevoir un traitement qui présente un meilleur profil d'innocuité que la phénytoïne.
- Chez les patients épileptiques *de novo* hospitalisés, le lévétiracétam I.V. procurerait un contrôle du *status epilepticus* somme toute comparable à celui de la phénytoïne, un meilleur profil d'innocuité ainsi qu'une prise en charge du traitement facilitée lors du passage à la voie orale. Cependant, il ne peut être affirmé avec certitude que ces avantages compensent son coût de traitement plus élevé. En somme, l'efficacité de la formulation I.V. de lévétiracétam ne peut être adéquatement évaluée pour le traitement des patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques et chez qui la voie orale n'est temporairement pas disponible.
- L'impact budgétaire de l'inscription de lévétiracétam I.V. sur la *Liste des médicaments – Établissements* serait de près de 163 000 \$ au cours des trois premières années. Bien qu'il pourrait être beaucoup plus élevé en retenant une approche reposant sur les données du PAS de Santé Canada et celles préliminaires sur les ventes en établissements de santé, il est toutefois présumé que ces coûts seraient pour la plupart déjà assumés par les établissements de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Le coût unitaire des comprimés de 250, 500 et 750 mg de lévétiracétam est de ■■■, ■■■ et ■■■ \$ respectivement, selon les prix négociés du regroupement d'achats des établissements de santé SigmaSanté (19 juin 2020). Le coût de traitement quotidien à raison de 500 à 1 500 mg deux fois par jour varie de ■■■ à ■■■ \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baulac M, Brodie M, Elger C, et coll.** Lévétiracétam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(3):589–92.
- **Pendopharm.** pdp levetiracetam^{MC}. Monographie de produit. Montréal, Québec : Pendopharm; 2019. [En ligne. Page consultée le 14 juillet 2020]: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053380.PDF.

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).

- **Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, et coll.** Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. Clin Ther. 2006;28(5):734-44.

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).