

Mars 2006

Rapport sur un nouveau médicament breveté - Keppra

Au titre de son initiative de transparence, le Conseil publie les résultats des examens des prix des nouveaux médicaments brevetés effectués par les membres de son personnel en application de ses Lignes directrices et ce, pour toutes les nouvelles substances actives lancées sur le marché canadien après le 1^{er} janvier 2002.

Nom de marque : Keppra

Nom générique : (*levetiracetam*)

DIN :

2247027	Comprimé de 250 mg
2247028	Comprimé de 500 mg
2247029	Comprimé de 750 mg

Breveté : Lundbeck Canada Inc.

Indication – selon la monographie du médicament :

Traitement d'appoint des patients épileptiques pour lesquels la thérapie conventionnelle n'a pas donné les résultats escomptés.

Date d'attribution du premier brevet lié au médicament :

12 avril 1988

Date de l'avis de conformité : 6 mars 2003

Date de la première vente : 18 juillet 2003

Classification ATC : N03AX14

*Système nerveux, Anticonvulsivants,
Anticonvulsivants, Autres anticonvulsivants*

APPLICATION DES LIGNES DIRECTRICES

Sommaire

Le prix de lancement du médicament Keppra a été jugé conforme aux Lignes directrices du CEPMB. En effet, le coût quotidien d'une thérapie à l'aide de ce médicament se situe dans les limites des coûts quotidiens des thérapies utilisant les médicaments retenus pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique. Le prix du Keppra se situe également dans la fourchette des prix pratiqués dans les pays de comparaison où le médicament était vendu au moment de son lancement sur le marché canadien.

Examen scientifique

Le Groupe consultatif sur les médicaments pour usage humain (GCMUH) a recommandé de considérer le médicament Keppra, une nouvelle substance active, comme un nouveau médicament de la catégorie 3 (médicament apportant à tout le plus une amélioration modeste par rapport aux médicaments de comparaison).

Aux termes du test de la Comparaison selon la catégorie thérapeutique, le prix d'un médicament de la catégorie 3 ne peut être supérieur au prix le plus élevé des médicaments utilisés pour traiter la même maladie ou condition. Les médicaments de comparaison sont généralement choisis parmi les médicaments existants et cliniquement équivalents utilisés pour traiter la même indication et appartenant au même niveau de la Classification anatomique, thérapeutique, chimique (ATC) que le médicament sous examen, soit dans le présent cas le 4^e niveau. Vous trouverez dans le *Compendium des Lignes directrices, politiques et procédures* de plus amples renseignements sur les Lignes directrices du Conseil et sur la Comparaison selon la catégorie thérapeutique.

Pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique, le GCMUH a recommandé comme médicaments de comparaison le Lamictal (*lamotrigine*), le Topamax (*topiramate*) et le Neurontin (*gabapentine*). Ces médicaments appartiennent comme le Keppra au 4^e niveau de la Classification ATC et sont cliniquement équivalents pour l'indication approuvée.

Selon les Lignes directrices du CEPMB, la posologie recommandée pour la comparaison ne doit pas être supérieure à la posologie maximale habituellement recommandée. Les posologies recommandées pour le Keppra et pour les médicaments utilisés pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique sont celles spécifiées dans les monographies des différents médicaments et confirmées dans les rapports d'études cliniques.

À défaut d'avoir trouvé des posologies comparables pour les comprimés de 250 mg et de 500 mg du médicament Keppra, le GCMUH a recommandé de comparer ces deux concentrations au comprimé 750 mg du Keppra sur la base de milligramme par milligramme.

Examen du prix

Aux termes des Lignes directrices, le prix de lancement d'un nouveau médicament de la catégorie 3 sera considéré excessif s'il est supérieur aux prix de tous les médicaments utilisés pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique ou aux prix pratiqués dans les sept pays nommés dans le *Règlement sur les médicaments brevetés* dans lesquels le médicament était vendu au moment de son lancement sur le marché canadien.

Période de lancement (Juillet à décembre 2003)

Médicament	Concentration	Régime posologique	Prix/unité	Coût/jour
Keppra	Comprimé de 750 mg	2 comprimés	2,5900 \$ ¹	5,1800 \$
Lamictal	Comprimé de 150 mg + Comprimé de 100 mg	2 comprimés + 2 comprimés	1,9890 \$ ² + <u>1,3260 \$²</u> 3,3150 \$	3,9780 \$ + <u>2,6520 \$</u> 6,6300 \$
Neurontin	Gélule de 400 mg + Comprimé de 800 mg	3 gélules + 3 comprimés	1,1595 \$ ² + <u>2,3190 \$²</u> 3,4785 \$	3,4785 \$ + <u>6,9570 \$</u> 10,4355 \$
Topamax	200 mg tablet	2 comprimés	3,1500 \$ ²	6,3000 \$

Source : ¹PPS Pharma Publication, Janvier 2004

²Liste de médicaments du Québec, Octobre 2003

Les comprimés de 250 mg et de 500 mg ont été soumis au test de la relation raisonnable. Les prix des comprimés de 250 mg (1,4900 \$) et de 500 mg (1,8200 \$) du médicament Keppra ont été reconnus conformes aux Lignes directrices. Ces prix figurent dans la publication de PPS Pharma Publication de janvier 2004.

En 2003, le comprimé 250 mg du médicament Keppra était vendu en France, en Allemagne, en Suède, en Suisse, au Royaume Uni et aux États-Unis (le prix pratiqué au Canada était supérieur au prix médian, se situant au deuxième rang des prix les plus élevés). Le comprimé 500 mg du médicament Keppra était vendu en France, en Allemagne, en Italie, en Suède, en Suisse, au Royaume Uni et aux États-Unis (le prix pratiqué au Canada était inférieur au prix médian, se situant au sixième rang des prix les moins élevés). Le comprimé de 750 mg du Keppra n'était quant à lui vendu qu'aux

États-Unis. Comme l'exigent les Lignes directrices, les prix au Canada des trois concentrations du médicament Keppra se situaient dans la fourchette des prix pratiqués dans les différents pays de comparaison.

Lorsque référence est faite au choix des médicaments de comparaison et des formes posologiques, ce choix appartient aux membres du personnel du CEPMB et aux membres du GCMUH aux fins de l'exercice du mandat du CEPMB qui est de veiller à ce que les médicaments brevetés ne soient pas vendus à des prix excessifs au Canada. La publication de ces rapports s'inscrit dans la foulée de l'engagement pris par le CEPMB de donner plus de transparence à son processus d'examen du prix des médicaments.

L'information présentée dans le présent rapport sommaire du CEPMB ne doit pas être utilisée à d'autres fins que celle mentionnée et ne doit pas non plus être considérée comme une acceptation, une recommandation ou une approbation de tout médicament. Elle ne peut non plus remplacer les conseils d'un professionnel de la santé qualifié.

Références - Keppra

1. Bazil CW, Rose A, Resor S, Yaspicular B, Hirsch LJ. Levetiracetam may be ore effective for late-onset partial epilepsy. Arch Neurol 2002;59:1905-8.
2. Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B, Sander JWAS, Schmidt B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. Epil Res 2003;53:57-64.
3. Ben-Menachem E, Falter U, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: A multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. Epilepsia 2000;41(1):1276-83.
4. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during a 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. Seizure 2003;12(3):131-5.
5. Betts T, Waegmans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure 2000;9:80-7.
6. Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. Clinical experience of marketed levetiracetam in an epilepsy clinic – a one year follow-up study. Seizure 2003;12(3):136-40.
7. Blume WT. Diagnosis and management of epilepsy. Can Med Assoc J 2003;168(4):441-8.

8. Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, et al. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epil Res* 2002;48:77-89.
9. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med* 2001;344(15):1145-51.
10. Centre for Reviews & Dissemination/Centre for Health Economics. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness, tolerability and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults (Commercial-in-confidence [CIC] data removed). 21 Feb 2003. Peut être consulté à l'adresse : http://www.nice.org.uk/pdf/HTA_Epilepsy_in_adults.pdf (consulté le 2 octobre 2003).
11. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-42.
12. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3e, 2003. Oxford: Update Software.
13. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257-66.
14. Cramer JA, Arrigo C, Van Hamm Je G, Bromfeld EB. Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epil Res* 2000;41:29-38.
15. Cramer JA, Arrigo C, Van Hamm Je G, et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. *Epilepsia* 2000;41(7):868-74.
16. Cramer JA, Van Hamm Je G, et al. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epil Behav* 2003;4:118-23.
17. Deckers CLP, Knoester PD, de Haan GJ, et al. Selection criteria for the Clinical Use of the Newer Antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2003;17(6):405-21.
18. Site Web d'Épilepsie Canada – Tableau de l'épilepsie : <http://www.epilepsy.ca/eng/mainSet.html> (Consulté le 19 septembre 2003)
19. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epil Res* 2001;47:77-90.
20. Grant R, Shorvon SD. Efficacy and tolerability of 1000-4000 mg per day of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epil Res* 2000;42(2-3):89-95.

21. Hovinga CA. Levetiracetam: A novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001;21(11):1375-88.
22. Krogh CME, ed. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. 20^e édition. Association des pharmaciens du Canada. Ottawa (Ontario) 1985.
23. Morrell MJ, Leppik I, French J, et al. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsia* 2003;54:153-61.
24. Motamedi M, Nguyen DK, Zaatre h M, et al. Levetiracetam efficacy in refractory partial-onset seizures, especially after failed epilepsy surgery. *Epilepsia* 2003;44(2):211-4.
25. National Institute for Clinical Excellence. *Clinical Guidelines. Clinical Guidelines. Epilepsy in adults – Newer Drugs*. Disponible à l'adresse : www.nice.org.uk/cat.asp?c=26698 (consulté le 18 septembre 2003).
26. National Institute for Clinical Excellence. *Clinical Guidelines. Epilepsy: The diagnosis and management of epilepsy in children and adults*. Available from: www.nice.org.uk/cat.asp?c=20119 (consulté le 18 septembre 2003).
27. Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 4):41-7.
28. Monographie du médicament Keppra, datée du 16 juillet 2003
29. Repchinsky C. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Association des pharmaciens du Canada. Ottawa (Ontario) 2003.
30. Sadler RM. Seizures and Epilepsy. In: Gray J, ed. *Therapeutic Choices*. 4^e édition. Association des pharmaciens du Canada. Ottawa (Ontario) pp. 170-181.
31. Shorvon SD, L`wenthal A, Janz D, et al. Multicentre double-blind, randomized, placebo-controlled trail of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41(9):1179-86.
32. Wallace SJ. Newer antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Brain Develop* 2001;23:277-83.
33. Welty TE, Gidal BE, Ficker DM, Privitera MD. Levetiracetam: A different approach to the pharmacotherapy of epilepsy. *Ann Pharmacother* 2002;36:296-304.