



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
leku Levetiracetam GSK
(lewetyracetam)
we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-DS-4350-2/2012

Data ukończenia: 10.01.2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. [REDACTED] koordynacja i nadzór merytoryczny
2. [REDACTED] ocena analizy klinicznej, przeszukiwanie baz danych, przegląd rekomendacji, inne prace
3. [REDACTED] ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet, przeszukiwanie baz danych, inne prace
4. [REDACTED] Inne prace
5. [REDACTED] Inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	NIE	-
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

LEV – lewetyracetam

LTG – lamotrygina

OXC – okskarbazepina

CBZ – karbamazepina

VPA – walproinian

TPM – topiramam

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	41
4. Ocena analizy ekonomicznej	42
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	50
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	53
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	53
5. Ocena analizy wpływu na budżet	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	57
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	57
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	60
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	60
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	61
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	61
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	61
9.1. Rekomendacje kliniczne	61
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	61
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	62
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	63
11. Opinie ekspertów.....	64
12. Kluczowe informacje i wnioski	65
13. Źródła.....	67
14. Załączniki	68
15. Spis tabel.....	69
16. Spis ilustracji	70

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-16321-44/JM/12

10.10.2012 r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945139

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945221

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945306

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945405

Wnioskowane wskazanie: leczenie padaczki w I rzucie

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.: ██████████

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.: ██████████

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.: ██████████

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.: ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- x analiza kliniczna
 - x analiza ekonomiczna
 - x analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - x analiza racjonalizacyjna
 - x inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Service Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GlaxoSmithKline Export Ltd

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Actavis Group PTC ehf – Levetiracetam Actavis
2. Adamed Sp. z o.o. – Vetira
3. Apotex Europe B.V. – Levetiracetam Apotex
4. Astron Research Limited – Levetiracetam Astron
5. Aurobindo Pharma (Malta) Limited – Levetiracetam Aurobindo
6. AXXON Sp. z o.o. – Zelta
7. Biofarm Sp. z o.o. – Eliptus
8. Bluefish Pharmaceuticals AB – Levetiracetam Bluefish
9. EGIS Pharmaceuticals PLC – Epiletam
10. Ewopharma International, s.r.o. – Lewetyracetam Ewopharma
11. FirstGenerixInternational GmbH – Levetiracetam FGX
12. G.L. Pharma GmbH – Levebon
13. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. - Trund
14. Lupin (Europe) Ltd. – Levetiracetam-Lupin
15. Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o. – Levetiracetam Zdrovit
16. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Lewetyracetam-neuraxpharm
17. Orion Corporation – Levetiracetam Orion
18. Pfizer Europe MA EEIG – Levetiracetam Pfizer
19. PharmaSwiss Česká republika s.r.o. – Levetiracetam PharmaSwiss
20. Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A. – Cezarius
21. Ranbaxy Poland Sp. z o.o. – Levetiracetam Ranbaxy
22. Sandoz GmbH – Dretacen
23. Sigillata Limited – Noepix
24. STADA Arzneimittel AG – Levetiracetam STADA
25. SUN-FARM Sp. z o.o. – Levelept
26. SVUS Pharma a.s. – Pterocyn
27. SymPhar Sp. z o.o. – Symetra
28. Tabuk Poland Sp. z o.o. – Altein
29. Teva Pharmaceuticals – Levetiracetam Teva
30. UCB Pharma SA – Keppra
31. Vipharm S.A. – Kapidokor
32. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Etibral
33. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG – Levetiragamma
34. Zentiva k.s. – Normeg

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Desitin Arzneimittel GmbH - Orfiril (walpronian sodu)
 2. Desitin Arzneimittel GmbH – Timonil (karbamazepina)
 3. Farmaceutyczno – Chemiczna Spółdzielnia Pracy „GALENUS” – Luminalum (fenobarbital)
 4. Generics UK Ltd – Karbagen (okskarbazepina)
 5. G.L. Pharma GmbH – CONVULEX (kwas walproinowy)
 6. G.L. Pharma GmbH – Neurotop (karbamazepina)
 7. G.L. Pharma GmbH – PETINIMID (etosuksymid)
 8. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Dipromal (walpronian magnezu)
 9. Novartis Pharma GmbH – Tegretol karbamazepina)
 10. Orion Corporation – Absenor (walpronian sodu)
 11. Sanofi-Aventis France – Depakine (walpronian sodu)
 12. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne “Polfa” S.A. – CLONAZEPAMUM TZF (klonazepam)
 13. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Finlepsin (karbamazepina)
 14. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Gabapentin Teva (gabapentyna)
 15. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne “Polfa” S.A – PHENYTOINUM WZF (fenytoina)
 16. Zakłady Farmaceutyczne „Unia” Spółdzielnia Pracy - MIZODIN (prymidon)
 17. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Amizepin (karbamazepina)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 października 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16321-44/JM/12 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia cen urzędowych produktów leczniczych:

- Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945139
- Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945221
- Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945306
- Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945405

we wskazaniu: Leczenie padaczki w I rzucie.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

■ Lewetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0; [REDACTED]

■ Lewetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie – przegląd systematyczny;

Analiza kliniczna, Wersja 1.0; [REDACTED]

■ Lewetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza ekonomiczna, Wersja

1.0 [REDACTED]

■ Lewetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza wpływu na system

ochrony zdrowia, Wersja 1.0; [REDACTED]

■ Lewetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza racjonalizacyjna

Wersja 1.0; [REDACTED]

W dniu 17.10.12 r. do Agencji przekazane zostały zaktualizowane analizy HTA. Przedłożone analizy nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Dnia 23.10.2012 r. pismem znak: AOTM-DS-4350-2(3)/[REDACTED]/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Dnia 30.10.2012 r. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-4642-16888-3/BR/12; podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. W dniu 21.11.2012 r. z uwagi na to, iż nie wpłynęły uzupełnienia dokonane przez wnioskodawcę, Agencja wystąpiła do Ministra Zdrowia z zapytaniem o dalsze procedowanie ze strony AOTM. Uzyskano odpowiedź, iż nie jest możliwe określenie dalszego procedowania z uwagi na brak zwrotnego potwierdzenia odbioru pisma dotyczącego uzupełnienia wniosku przez pełnomocnika GSK Services Sp. z o.o., co uniemożliwia określenie daty, kiedy upłynął 14 dniowy termin na uzupełnienie

dokumentacji przez wnioskodawcę. Po kolejnej prośbie AOTM, dotyczącej wskazania przez MZ czy do czasu wyjaśnienia przywrócenia biegu terminu dla przedmiotowych leków, prace nad zleceniami Ministra Zdrowia w AOTM mają być wstrzymane. W dniu 10.12.12 r. otrzymano stanowisko Departamentu Prawnego Ministerstwa Zdrowia w przedmiotowej sprawie, w którym wskazuje się, iż brak dowodu doręczenia pisma dotyczącego uzupełnienia wniosku powoduje niemożliwość określenia, kiedy i czy termin na złożenie dokumentacji ze strony GSK Services Sp. z o.o. upłynął. W dniu 12.12.2012 r. uzyskano pismo z MZ informujące wnioskodawcę, iż przedmiotowe uzupełnienia należy złożyć do Ministra Zdrowia z terminie 7 dni. W dniu 13.12.12 r. z Ministerstwa Zdrowia uzyskano uzupełnienia wniosku Levetiracetam.

2.2. *Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii*

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Levetiracetam		
Levetiracetam Teva (lewetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2012, 118/2012, 119/2012, 220/2012, 221/2012, 222/2012, 223/2012, 224/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.
Levetiracetam Teva (lewetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	Rekomendacja nr 108/2012, 109/2012, 110/2012, 111/2012, 112/2012, 113/2012, 114/2012, 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva (lewetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva (lewetiracetam) we wskazaniu „monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że lewetiracetam wykazuje skuteczność porównywalną z aktualnie refundowanymi komparatorami. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic również w przypadku oceny jakości życia pomiędzy grupami pacjentów przyjmującymi lewetiracetam i komparatory oraz w ogólnej ocenie zdrowia. Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych.
Lakozamid		
Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie	Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 17/3/2012 roku	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat.
Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat. <u>Uzasadnienie:</u> Padaczka lekooporna jest poważnym i nierazkim problemem klinicznym. Odrębny mechanizm działania lakoamidu (pomimo że niedokładnie poznany) jest szansą dla tej grupy chorych, która nie odpowiada na dostępne leczenie. Ponieważ przyczyny lekooporności nie

		są do końca wyjaśnione, u niektórych pacjentów stosowanie lakozamidu może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat.
Lakozamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lakozamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznanym mechanizmie działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakozamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>
Zonisamid		
Zonisamid (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione	Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>
Lamotryginum, Levetiracetamum, Topiramatum		
Objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12	Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na fakt, że przedmiotowe produkty lecznicze są wszystkie lekami generycznymi produktów już objętych refundacją w takim samym zakresie zastosowania off-label, Agencja odstąpiła od oceny efektywności klinicznej – zasadne jest założenie, że produkty generyczne nie wnoszą dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu z refundowanymi odpowiednikami, natomiast korzyść z ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wynika z potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, związanych z zastępowaniem droższych produktów leczniczych przez produkty o niższych cenach.</p> <p>Rada Przejrzystości zauważa, że w przypadku produktów leczniczych posiadających refundowany w tym samym wskazaniu odpowiednik lub inny produkt leczniczy, nie jest spełnione kryterium art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji: „brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”.</p> <p>Wszystkie oceniane leki zawierają substancje czynne obecne już w produktach aktualnie finansowanych ze środków publicznych, w większości we wskazaniach</p>

		pozarejestrowanych wymienionych w zleceniu.
Pregabalina		
Pregabalina (Lyrica®)	Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej 07/2007	<p><u>Zalecenia:</u> Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych NIE REKOMENDUJE finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków.</p> <p>Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w padaczce.</p>
Zonegran		
Zonisamid (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione	Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie¹.

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ~1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się <16. rż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (~50% przypadków padaczki >65. rż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.).

¹ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1986

Tabela 2. Epidemiologia w opinii ekspertów klinicznych (warunki polskie)

Ekspert	Epidemiologia
[REDACTED]	„Levetiracetam jako lek I-szego rzutu, zgodnie z jego charakterystyką, może być stosowany u pacjentów w wieku od 16 r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką. W populacji > 16 r.ż. współczynnik zapadalności na padaczkę można oszacować, że wynosi 60/100 000. Szacunkowo wielkość populacji > 16 r.ż. stanowi 30 000 000 osób, czyli w skali roku padaczka może być rozpoznawana u 18 000 osób. Przyjmując, że grupa leków I-szego rzutu będzie obejmować 5 produktów leczniczych (do oceny zostanie zgłoszona prawdopodobnie również lamotrygina), ok. 20% z grupy 18 000 osób może być leczonych levetiracetamem Teva czyli 3 600 chorych. Liczba ta będzie nawet prawdopodobnie mniejsza, gdyż jak wynika ze statystyk prowadzonych w innych krajach w 1-szej fazie zdecydowanie więcej chorych jest leczonych CBZ i VPA. Można szacować, że początkowo levetiracetam Teva będzie stosowany u ok. 2000-2500 chorych rocznie, w tej grupie ze względu na brak efekty lekarze u ok. 50-40% chorych będą po kilku miesiącach leczenia zmieniać lek, tak więc rocznie liczba chorych może wzrastać o ok. 1000 chorych. Po kilku latach liczba będzie maleć, gdyż u części chorych z dobrą kontrolą napadów lekarze podejmują próbę odstawiania leku.”
[REDACTED]	„Okolo +/- 2 000 osób (WSP. Zapadalności 40/100 000/rok)”

Etiologia i patogenez

Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej. Odpowiednio silny bodziec może wywołać takie wyładowania w mózgu każdego człowieka. Napad, który można jednoznacznie przypisać działaniu takiego bodźca, określanymi jest mianem prowokowanego. Napady prowokowane nie są objawem padaczki i zalicza się je do dużej grupy tzw. wczesnych napadów objawowych czyli epizodów występujących w krótkim czasie (w ciągu tygodnia) od ostrego uszkodzenia mózgu lub zadziałania niekorzystnego czynnika na mózg.²

Słonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokowanych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy zmienionych patologicznie komórek nerwowych.³

W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki.⁴

Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych (ogniskowych); są one charakterystyczne dla padaczki i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.⁵

Klasyfikacja

Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja padaczki i zespołów padaczkowych wg International League Against Epilepsy⁶

I. Idiopatyczne zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione) <ul style="list-style-type: none"> A. Łagodne drgawki okresu noworodkowego B. Łagodna padaczka okresu dziecięcego

² A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

³ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

⁴ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

⁵ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

⁶ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

<ul style="list-style-type: none"> 1.Z iglicami w okolicach centralno-skroniowych 2.Z iglicami w okolicach potylicznych C.Padaczka z napadami nieświadomości wieku dziecięcego lub młodzieńczego D.Padaczka miokloniczna wieku młodzieńczego (w tym uogólnione napady toniczno-kloniczne w czasie budzenia się) E.Padaczka idiopatyczna, nieokreślona
<p>II. Objawowe zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione)</p> <ul style="list-style-type: none"> A.Zespół Westa (napady zgięciowe) B.Zespół Lennox'a i Gastaut'a C.Wczesna encefalopatia miokloniczna D.Padaczka częściowa ciągła <ul style="list-style-type: none"> 1.Zespół Rasmussena 2.Postać ograniczona E.Nabyta afazja padaczkowa (zespół Landau'a i Kleffera) F.Padaczka płata skroniowego G.Padaczka płata czołowego H.Padaczka płata potylicznego I. Inne padaczki objawowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone
<p>III. Inne zespoły padaczkowe, zlokalizowane lub uogólnione, nieokreślone</p> <ul style="list-style-type: none"> A.Drgawki gorączkowe plus B.Padaczka odruchowa (np. pierwotna padaczka związana z czytaniem) C.Inne nieokreślone zespoły

Obraz kliniczny

Napady częściowe proste powstają wówczas, gdy wyładowania napadowe pojawiają się na ograniczonym i często wyodrębnionym obszarze kory mózgowej, tzw. ognisku padaczkorodnym⁷. Objawy napadu częściowego mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajdują się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne⁸.

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii.⁹

Diagnostyka

Podczas postępowania diagnostycznego, w pierwszej kolejności należy wykluczyć przyczyny objawowe, szczególnie te wymagające pilnej interwencji (badania neuroobrazowe, odpowiednie badania laboratoryjne). Następnie należy określić typ napadów padaczkowych oraz postać padaczki lub zespołu padaczkowego; najbardziej przydatne w tym celu są dane z wywiadu oraz wyniki EEG. Badanie wideo-EEG jest pomocne w różnicowaniu z napadami rzekomo padaczkowymi – psychogennymi i innymi napadowymi zaburzeniami ruchowymi.¹⁰

Wywiad (na podstawie relacji świadków) powinien uwzględniać okoliczności i przebieg napadu: napad prowokowany vs nieprovokowany, początek uogólniony vs ogniskowy (czy drgawki objęły od razu całe ciało, czy były ograniczone do określonej części ciała), zwrot gałek ocznych, utrata lub zaburzenia świadomości,

⁷ L. P. Rowland, Redakcja wydania drugiego polskiego H. Kwieciński, A. M. Kamińska, Neurologia Merritta, Tom 3, Wrocław 2008, 1013

⁸ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

⁹ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

¹⁰ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

objawy ponapadowe (senność, przemijający niedowład); czy pacjent choruje na padaczkę lub inne choroby; jakie leki przyjmuje (w tym leki przeciwpadaczkowe).¹¹

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Większość napadów trwa krótko (<2 min) i ustępuje samoistnie. Jeśli napad utrzymuje się ponad 5 minut, do chwili uzyskania pomocy medycznej, należy postępować jak w stanie padaczkowym.¹²

Decyzję o wprowadzeniu terapii lekami przeciwpadaczkowymi należy opierać na rozważnej i świadomej analizie powiązanych problemów. Farmakoterapia niesie ze sobą ryzyko objawów niepożądanych, które występują w 30% przypadków w początkowym okresie leczenia.¹³

Według wytycznych EFNS (2010) w stanie padaczkowym drgawkowym istotne jest szybkie wdrożenie leczenia, jeśli to możliwe – już w drodze do szpitala: można podać i.v. 2 mg lorazepamu lub 5 mg diazepam.¹⁴

Postępowanie ogólne i początkowe leczenie w szpitalu w stanie padaczkowym drgawkowym i stanie padaczkowym napadów częściowych złożonych jest takie same. Postępowanie w szpitalu polega głównie na zapewnieniu drożności dróg oddechowych, podaniu tlenu oraz odpowiednich leków. W razie nieskuteczności postępowania w szpitalu w stanie padaczkowym drgawkowym należy kontynuować leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej i rozważyć znieczulenie ogólne z użyciem midazolamu, propofolu lub barbituranów.¹⁵

W stanie padaczkowym napadów częściowych złożonych znieczulenie ogólne należy odroczyć; stosuje się inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenobarbital, kwas walproinowy; można także rozważyć podanie lewetiracetamu lub topiramatu.¹⁶

Leczenie przewlekłe (zapobiegawcze) jest zazwyczaj złożone, dlatego zazwyczaj zleca je i prowadzi neurolog. Dostępnych jest kilkanaście leków stosowanych w monoterapii albo w skojarzeniu (w razie nieskuteczności monoterapii). Wybór leczenia przeciwpadaczkowego zależy głównie od typu napadów, postaci padaczki lub zespołu padaczkowego oraz tolerancji leku i powinien być dostosowany indywidualnie do potrzeb chorego. Decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwpadaczkowego zależy od bilansu ryzyka nawrotu niebezpiecznych lub uciążliwych dla chorego napadów i wystąpienia krótkoterminowych lub odległych skutków niepożądanych farmakoterapii. Leczenie zwykle trwa wiele lat i często przez całe życie.¹⁷

Leki przeciwpadaczkowe często wchodzi w interakcje z innymi lekami, co może być przyczyną nieskuteczności lub toksyczności leczenia przeciwpadaczkowego albo nieoczekiwanych trudności w leczeniu chorób współistniejących.¹⁸

Jeżeli pacjent nie może przyjmować leków przeciwpadaczkowych, stosuje się preparaty do podawania pozajelitowego.¹⁹

Rokowanie

U ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. Jednak ~30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie farmakologiczne, którą rozpoznaje się w przypadku nieskuteczności 2 prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (monoterapii lub w leczeniu skojarzonym); u tych chorych można rozważyć leczenie chirurgiczne (usunięcie ogniska

¹¹ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

¹² A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

¹³ L. P. Rowland, Redakcja wydania drugiego polskiego H. Kwieciński, A. M. Kamińska, Neurologia Merritta, Tom 3, Wrocław 2008, 1022

¹⁴ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

¹⁵ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

¹⁶ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

¹⁷ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1990

¹⁸ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1990

¹⁹ A. Szczekliki, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1990

padaczkowego lub metody ograniczające rozprzestrzenianie się wyładować napadowych, takie jak przecięcie ciała modzelowatego). Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w ogólnej populacji. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napada padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny. Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.²⁰

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945139 Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945221 Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945306 Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945405
Substancja czynna	lewetyracetam
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się inny niż sposób działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania in vitro wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca ²⁺ w neuronach, częściowo hamując prądy Ca ²⁺ typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca ²⁺ zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach in vitro wykazano, że lewetyracetam wiąże się w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	-
Wnioskowane wskazanie	leczenie padaczki w I rzucie
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Monoterapia:</u> dorośli i dzieci w wieku od 16 lat Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę i może być osiągnięta po dwóch tygodniach stosowania dawki 250 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę. <u>Terapia wspomagająca:</u> dorośli (≥18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

²⁰ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1990

	<p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia)</u> U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawki</p> <p><u>Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek</u> Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u> U pacjentów z niewie kim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma potrzeby dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby klirens kreatyniny może nie oddawać w pełni stopnia rzeczywistej, współistniejącej niewydolności nerek. Z tego względu, zaleca się zmniejszenie podtrzymującej dawki dobowej o 50%, gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m².</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Lekarz powinien zapisać najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc, w zależności od masy ciała i dawkowania.</p> <p><u>Monoterapia</u> Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p><u>Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg</u> Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Zmiany dawkowania nie powinny przekraczać zmniejszania lub zwiększania dawki o więcej niż 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę, co dwa tygodnie. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Dawkowanie u dzieci o masie ciała 50 kg lub większej jest takie samo, jak u dorosłych.</p> <p><u>Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy.</u> Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy. Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Levetiracetam GSK jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Levetiracetam GSK jest wskazany jako terapia wspomagająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką. • w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną. • w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na lewetyracetam, związki pochodne pirolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<p>Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.: ██████████</p> <p>Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.: ██████████</p> <p>Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.: ██████████</p> <p>Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.: ██████████</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	refundacja
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012	W pierwszej linii leczenia napadów częściowych u dzieci, młodzieży i dorosłych, u pacjentów nowozdiagnozowanych, lekiem w pierwszej linii leczenia jest karbamazepina i lamotrygina; lewetyracetam został uznany za lek nieefektywny kosztowo (cena z czerwca 2011). Jeśli karbamazepina i lamotrygina są niewłaściwe lub nietolerowane należy zastosować lewetyracetam, okskarbazepinę lub walproinian sodu. Jeśli te leki okażą się nieskuteczne należy zastosować dodatkowy lek z tych pięciu. W terapii adjuwantowej napadów częściowych opornych u dzieci, młodzieży i dorosłych należy stosować karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu lub topiramát.
Wielka Brytania	National Health Service, National Clinical Guideline Centre (NCGC), 2012	W monoterapii nowozdiagnozowanej padaczki należy stosować: - w przypadku napadów częściowych – karbamazepinę, octan eslikarbazepiny, lakozamid, lamotryginę, lewetyracetam, pregabalinę i zonisamid - w przypadku napadów uogólnionych – lamotryginę, lewetyracetam, walproinian sodu i zonisamid
Stany Zjednoczone	Epileptic Society, 2011	W napadach częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych leki pierwszej linii leczenia to: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina; natomiast, preparaty, które powinny być stosowane jako terapia adjuwantowa to: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu i topiramát.
Stany Zjednoczone	International League Against Epilepsy (ILAE), 2003	W napadach częściowych lekami skutecznymi lub efektywnymi u dorosłych wg ILAE są karbamazepina, fenytoina i walproinian, prawdopodobnie skuteczne lub efektywne są gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, topiramát i wigabatryna. Nie ma danych lub danych wiarygodnych dot. skuteczności acetazolamidu, hormonu adrenokortykotropowego, barbeksaklonu, klobazamu, klorazepamu, diazepamu, etosuksymidu, etoiny, felbamatu, lewetyracetamu, lorazepamu, mefenytoiny, metabarbitalu, metsuksymidu, nitrazepamu, fenacetamidu, fenetyrydu, fensuksymidu, pregabaliny, progabidu, sultiamu, tiagabiny, zonisamidu i kwasu 4-amino-3-hydroksymasłowego w monoterapii u osób dorosłych z nowozdiagnozowanymi lub nieleczonymi częściowymi napadami.
Wielka Brytania	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2003	Karbamazepina, walproinian sodu, lamotrygina i okskarbazepina mogą być traktowane jako leki pierwszej linii leczenia napadów częściowych i wtórnych uogólnionych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	W Polsce do leczenia padaczki w monoterapii są zarejestrowane następujące leki CBZ, VPA, PHT, lamotrygina (LTG), oksarbamazepina (Oxy-CBZ), topiramate (TPM). CBZ stosowana jest u ok. 30%, VPA 30%, LTG 15%, Oxy-CBZ (7%), TPM 8%, LEV 8%-10%, PHT – 1%.	Nie ma takiej technologii. Można spodziewać się, że zmniejszy się odsetek chorych leczonych CBZ i VPA, ale nie będą to różnice bardzo duże.	Prawdopodobnie, któryś z generyków lamotryginy.	W leczeniu padaczki trudno mówić o najskuteczniejszej metodzie leczenia, każdy lek ma trochę inny mechanizm działania. Skuteczne leczenie zależy od odpowiedniego doboru leku pod kątem rodzaju napadów. LEV na pewno charakteryzuje się dużą skutecznością, ale jest ona podobna jak VPA, CBZ.	Przez międzynarodowe grupy ekspertów, NICE i inne instytucje jako leki I-szego rzutu rekomendowane są CBZ, VPA, LEV, LTG.
[REDAKTOWANE]	Karbamazepina +/- 60% Kwas walproinowy +/- 30% Phenytoina +/- 1%	Zmniejszenie udziału leków stosowanych obecnie w Polsce o około 20-30%	Phenytoina Karbamazepina	Karbamazepina	Karbamazepina, Walproian, Phenytoina

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	500 mg	5909990042364	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	56,16	70,95	70,95	Padaczka	ryczałt	3,58
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	300 mg	5909990042371	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	32,40	42,89	42,89	Padaczka	ryczałt	3,20

Leczenie padaczki w I rzucie

Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 tabl., 5 blist.po 10 szt.	5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	14,59	10,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,25
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990135516	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	8,10	11,77	11,77	Padaczka	ryczałt	3,20
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990135615	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	4,10	5,25	2,94	Padaczka	ryczałt	5,25
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990023813	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	35,87	46,52	46,52	Padaczka	ryczałt	3,56
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 kaps.	5909990244317	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,52	19,29	14,21	Padaczka	ryczałt	8,28
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,06	28,41	28,41	Padaczka	ryczałt	3,20
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	30 tabl. (blist.)	5909990694327	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	35,87	46,52	46,52	Padaczka	ryczałt	6,22
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu,	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990694426	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,52	19,29	14,21	Padaczka	ryczałt	3,20

Leczenie padaczki w I rzucie

	333+145 mg									
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	30 sasz. po 303 mg	5909990425693	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,06	28,41	28,41	Padaczka	ryczałt	5,21
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	30 sasz. po 3030 mg	5909990425754	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	12,96	17,65	14,63	Padaczka	ryczałt	7,83
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	30 sasz. po 758 mg	5909990425709	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	17,82	24,39	24,39	Padaczka	ryczałt	7,80
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz. po 1515 mg	5909990425730	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	5,02	6,89	4,88	Padaczka	ryczałt	6,72
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz. po 2273 mg	5909990425747	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	42,23	53,41	48,78	Padaczka	ryczałt	7,29

Leczenie padaczki w I rzucie

Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powl., 200 mg	40 tabl.	5909990167111	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	9,94	12,94	7,58	Padaczka	ryczałt	8,56
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciach farmaceutycznych	10,35	14,10	10,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,76
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciach farmaceutycznych	10,35	14,10	10,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,76
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciach farmaceutycznych	11,80	16,15	12,64	Padaczka	ryczałt	6,71
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciach farmaceutycznych	20,43	26,74	21,07	Padaczka	ryczałt	8,87
Phenobarbitalum	Luminalum, czopki, 15 mg	10 czop. (2 blist.po 5 szt.)	5909990148813	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaciach do podawania doodbytniczego	2,15	3,22	3,22	Padaczka	ryczałt	3,2
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	10 tabl.	5909990260614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaciach do podawania doustnego	4,4	6,58	6,56	Padaczka	ryczałt	3,22
Phenobarbitalum	Luminalum UNIA, tabl., 100 mg	10 tabl.	5909990812615	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaciach do podawania doustnego	4,38	6,56	6,56	Padaczka	ryczałt	3,2
Primidonum	Mizodin, tabl., 250 mg	60 tabl.	5909990274413	155.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - primidon	15,88	21,89	21,89	Padaczka	ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciach farmaceutycznych	12,96	17,9	15,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,29

Leczenie padaczki w I rzucie

Carbamazepin um	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blis. po 10 szt.)	5909990244614	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,65	31,61	31,61	Padaczka	ryczałt	3,2
Natrii valproas	Orfiril 150, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5909990414116	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	10,29	13,19	7,1	Padaczka	ryczałt	9,29
Natrii valproas	Orfiril 300, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5909990414314	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,06	18,8	14,21	Padaczka	ryczałt	7,79
Natrii valproas	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	50 tabl.	5909990414413	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	32,17	24,39	Padaczka	ryczałt	10,98
Natrii valproas	Orfiril 600, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5909990414512	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	23,64	31,17	28,41	Padaczka	ryczałt	5,96
Natrii valproas	Orfiril long 1000, minisaszetki, 1000 mg	50 minisasz.	5909990987719	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	59,08	74,08	74,08	Padaczka	ryczałt	3,56
Natrii valproas	Orfiril long 150, kaps., 150 mg	50 kaps.	5909990987412	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,53	16,77	12,2	Padaczka	ryczałt	7,77
Natrii valproas	Orfiril long 300, kaps., 300 mg	50 kaps.	5909990987511	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	32,17	24,39	Padaczka	ryczałt	10,98
Natrii valproas	Orfiril long 500, minisaszetki,	50 minisasz.	5909990987610	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie	35,1	44,83	40,65	Padaczka	ryczałt	7,38

	500 mg			farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu						
Natrii valproas	Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny , 300 mg/5ml	250 ml	5909990414215	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,44	26,69	14,21	Padaczka	ryczałt	15,68
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990244911	157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	31,72	41,54	41,54	Padaczka	ryczałt	3,2
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl. , 100 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990093519	156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	10,8	15,37	15,37	Padaczka	ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,83	9,83	8,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,34
Carbamazepinum	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	15,76	21,73	21,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,99	15,86	10,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,52
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,12	16,5	12,64	Padaczka	ryczałt	7,06
Carbamazepinum	Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5909990751013	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	11,64	7,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,94
Carbamazepinum	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5909990751211	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	13,18	18,14	15,81	Padaczka	ryczałt	5,53

Carbamazepin um	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5909990751310	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	24,27	32,27	31,61	Padaczka	ryczałt	3,86
--------------------	--	----------	---------------	--	-------	-------	-------	----------	---------	------

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy
Karbamazepina	<p>Obecnie uważa się, że mechanizm przeciwpadaczkowego działania karbamazepiny polega na hamowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych. Karbamazepina wiąże się z tymi kanałami, utrzymując je w stanie nieczynnym. W związku z tym zmniejsza się pobudliwość komórek i częstotliwość seryjnych wyładowań potencjału czynnościowego w odpowiedzi na powtarzające się pobudzenia. W ognisku padaczkowym zanikają napadowe stany depolaryzacji.</p> <p>Wskazania do stosowania:</p> <p>Padaczka:</p> <p>Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe); 2. Napady uogólnione toniczno-kloniczne (grand mal); 3. Napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione). <p>Karbamazepina we wskazaniu padaczka jest refundowana w Polsce ze środków publicznych i wydawana osobom ubezpieczonym za odpłatą ryczałtową.</p>
Walproinian	<p>Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczeliny międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieżnik hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej.</p> <p>Wskazania do stosowania:</p> <p>W leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napadów uogólnionych w postaci: <ul style="list-style-type: none"> • napadów mioklonicznych, • napadów toniczno-klonicznych, • napadów atonicznych, • napadów nieświadomości, - napadów ogniskowych: <ul style="list-style-type: none"> • napadów z prostymi i złożonymi objawami, • napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, • zespołu Lennox'a i Gastaut'a. <p>Choroba afektywna dwubiegunowa: Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.</p> <p>Walproinian we wskazaniu padaczka jest refundowany w Polsce ze środków publicznych i wydawany osobom ubezpieczonym za odpłatą ryczałtową.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną preparatu levetiracetamu GSK w leczeniu padaczki w I rzucie

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
French, 2004; French, 2007 <u>Źródła finansowania: b.d.</u>	Cel: b.d. Synteza wyników: b.d. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1987 – IX 2002	Populacja: b.d. Interwencja: Nowe LPP (GBP, LTG, TPM, TGB, OXC, LEV, ZNS) Komparatory: b.d. Punkty końcowe: b.d. Metodyka: b.d. Problem zdrowotny: Nowo zdiagnozowana padaczka u dzieci i dorosłych; napady częściowe lub uogólnione Kryteria włączenia: badania przeprowadzone na pacjentach z nowo zdiagnozowaną padaczką; RCT (bez względu na język publikacji), kohortowe, kliniczno-kontrolne, obserwacyjne lub serie przypadków, przeglądy systematyczne i metaanalizy, również artykuły dot. zastosowania LPP w chorobach innych niż padaczka lub opisujące mechanizm działania LPP.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 353 artykuły, z czego 91 dotyczyło GBP, 63 – LTG, 65 – TPM, 46 – TGB, 45 – OXC, 33 – ZNS, 11 – LEV. Wnioski autorów przeglądu: Wyniki dla LEV: obecnie brak wystarczających dowodów naukowych dotyczących efektywności LEV u osób z nowo zdiagnozowaną padaczką.
Wilby, 2005 <u>Źródła finansowania: b.d.</u>	Cel: b.d. Synteza wyników: db Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do IV 2002	Populacja: b.d. Interwencja: Leki nowej generacji (LTG, GBP, LEV, OXC, TGB, TPM i VGB) Komparatory: b.d. Punkty końcowe: b.d. Metodyka: b.d. Problem zdrowotny: Padaczka u dorosłych (różne typy napadów padaczkowych) Kryteria włączenia: RCT, równoległe lub skrzyżowane oraz przeglądy systematyczne wg DARE, bez względu na język publikacji (ostatecznie włączono tylko publikacje angielskojęzyczne); dorośli z nowo zdiagnozowaną lub oporną padaczką	Włączone badania: 212 doniesień naukowych spełniło kryteria włączenia do analizy (przeglądy systematyczne Cochrane, RCT i inne). Wnioski autorów przeglądu: Brak wystarczającej liczby dobrej jakości badań klinicznych potwierdzających korzyści ze stosowania nowych LPP nad starszymi LPP w monoterapii czy też terapii skojarzonej, jak również potwierdzających różnice między nimi.
Lo, 2011 <u>Źródła finansowania: b.d.</u>	Cel: b.d. Synteza wyników: db Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do IX 2010	Populacja: b.d. Interwencja: LEV Komparatory: b.d. Punkty końcowe: b.d. Metodyka: b.d. Problem zdrowotny: Leczenie I rzutu, terapia skojarzona lub profilaktyka napadów padaczkowych Kryteria włączenia: RCT, populacja: dorośli z padaczką	Włączone badania: Odnaleziono 10 RCT: 8 – terapia skojarzona w padaczce lekoopornej; 1 – monoterapia nowo zdiagnozowanej padaczki, 1 – profilaktyka napadów padaczkowych. Odnalezione badanie dotyczące LEV w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki to Brodie 2007. Wnioski autorów przeglądu: Potrzebne są kolejne badania RCT, by potwierdzić efektywność LEV w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki.
Longo, 2009 <u>Źródła finansowania: b.d.</u>	Cel: b.d. Synteza wyników: b.d.	Populacja: b.d. Interwencja: LEV Komparatory: b.d.	Włączone badania: Wnioski autorów przeglądu: U 2% dzieci kobiet leczonych LEV wystąpiły poważne wady wrodzone, jednak u wszystkich tych kobiet stosowano politerapię LPP zawierającą LEV.

	Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do VI 2009	Punkty końcowe: b.d. Metodyka: b.d. Problem zdrowotny: Kobiety w ciąży chorujące na padaczkę Kryteria włączenia: badania przeprowadzona na ludziach, publikacje anglojęzyczne, oceniające LEV u kobiet w ciąży	Zaleca się stosowanie kwasu foliowego u kobiet w ciąży leczonych LPP i kontrolę poziomu koncentracji leku we krwi.
Lyseng-Williamson, 2011 <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Cel: b.d. Synteza wyników: db Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1990 do 01.II.2011 r.	Populacja: b.d. Interwencja: LEV Komparatory: b.d. Punkty końcowe: b.d. Metodyka: b.d. Problem zdrowotny: Padaczka Kryteria włączenia: badania dot. LEV z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności oraz badania farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.	Włączone badania: Wnioski autorów przeglądu: Skuteczność LEV o natychmiastowym uwalnianiu w kontrolowaniu napadów została udowodniona w wielu randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych u pacjentów z padaczką. LEV w monoterapii charakteryzuje się nie gorszą skutecznością co CBZ o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi (Brodie 2007). Chociaż AE związane z leczeniem były często obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących LEV, ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno AE związane z leczeniem był zbliżony w grupie LEV i placebo, przy czym nasilenie większości AE było łagodne do umiarkowanego. LEV nie powoduje zaburzeń poznawczych lub polekowego przyrostu masy ciała, ale wpływa na wzrost ryzyka behawioralnych AE u niektórych pacjentów.

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej przez wnioskodawcę, odnaleziono łącznie 5 przeglądów systematycznych i raportów HTA (prace opisane w 7 publikacjach) dotyczących oceny efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki. W przeglądzie French 2007 i Wilby 2005 wskazywano na brak dowodów naukowych potwierdzających efektywność lewetyracetamu w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki, natomiast w przeglądzie Lyseng-Williamson 2011 i Lo 2011 wnioski w odniesieniu do tej populacji opierano głównie na wynikach badania Brodie 2007. W przeglądzie Longo 2009 stwierdzono, iż u 2% dzieci kobiet stosujących lewetyracetam w czasie ciąży wystąpiły poważne wady wrodzone, jednak w przypadku tych kobiet lewetyracetam stosowany był w politerapii. W opisanych przeglądach systematycznych i raportach HTA wskazywano również na brak wystarczających dowodów naukowych na przewagę leków przeciwpadaczkowych nowszej generacji nad lekami starszej generacji. W ramach przeprowadzonej analizy nie uzyskano dostępu do pełnego tekstu jednego dodatkowego opracowania wtórnego oceniającego leki przeciwpadaczkowe, w tym lewetyracetam, w leczeniu napadów częściowych (Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). Clin Evid (Online). 2011 May 6;2011. pii: 1214). Pracę tą na podstawie abstraktu zakwalifikowano do przeglądów systematycznych.

Z uwagi na ograniczenia czasowe, Agencja nie przeprowadziła wyszukiwania przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo preparatu Levetiracetam GSK (lewetyracetam) w leczeniu padaczki w I rzucie, w porównaniu z dowolnym komparatorem.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Agencja z uwagi na ograniczenia czasowe nie przeprowadziła wyszukiwania własnego oraz wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego. Wnioskodawca przeprowadził poprawne wyszukiwanie systematyczne. Zakres źródeł przeszukany przez wnioskodawcę zgodny jest z wytycznymi AOTM i obejmuje źródła danych: The Cochrane Library, baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed), baza EMBASE, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) oraz wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA (Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA), rejestr badań klinicznych - ClinicalTrials.gov, rejestr badań RCT - ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register), rejestr badań klinicznych w toku oraz badań klinicznych

zakończonych prowadzony przez firmę GSK (GlaxoSmithKline) (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>), Epileptologia - International Journal for Clinical and Experimental Research wydawana przez Fundację Epileptologii Profesora Jerzego Majkowskiego). Wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach, a także przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła. Przede wszystkim nie zawężano jej do wybranych komparatorów. Uwzględnione bazy danych to: The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, nie zostały zastosowane żadne filtry. Zastosowane słowa kluczowe wraz z deskryptorami oraz sposób ich połączenia zapewniają odpowiednią czułość. W hasłach kwerend nie zostały wykryte błędy. Nie wykryte zostały niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujące na błędy w procesie wyszukiwania bądź też niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populację docelową stanowią zarówno dorośli, jak również młodzież w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych. W odniesieniu do typu napadów padaczkowych populacja docelowa obejmuje chorych z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi.	
Interwencja	Lewetyracetam – lek stosowany w monoterapii, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w leczeniu padaczki opisanym w ChPL Levetiracetam GKS® albo w schemacie i dawkach zbliżonych do zalecanego.	
Komparatory	Karbamazepina, walproinian	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • brak napadów padaczkowych, • co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych, • ukończenie badania (wskaźnik retencji), • niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności łącznie), • utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, • utrata z badania z powodu braku skuteczności, • czas do pierwszego napadu padaczkowego, • czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu), • czas do utraty z badania z powodu AE, • czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności, • czas do remisji napadów padaczkowych, • zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki - SUDEP (<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>), • jakość życia związana ze zdrowiem, • działania niepożądane ogółem, 	Z analizy wykluczone zostały badania, w których oceniano efektywność lewetyracetamu podawanego w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz prace dotyczące leczenia padaczki lekoopornej. Wykluczono również opisy przypadków i serie przypadków, badania <i>in vitro</i> oraz badania na zwierzętach, a także prace oceniające wpływ leków na surogaty. Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne, natomiast przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności prac), chyba, że ukierunkowane były na ocenę bezpieczeństwa, wtedy uwzględniono je w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie działania niepożądane, • działania niepożądane związane z leczeniem, • poszczególne działania niepożądane. 	
Typ badań	<p>Metodyka badań klinicznych:</p> <p>Ocena skuteczności: randomizowane badania kliniczne.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa:</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania kliniczne włączone do oceny skuteczności, a także inne badania z grupą kontrolną i prace bez grupy kontrolnej (w tym rejestry) oraz opracowania wtórne ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa badanych leków (z wyjątkiem opisów i serii przypadków).</p>	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym 3 badania porównujące lewetiracetam z karbamazepiną (Brodie 2007, KOMET, Cho 2011). W analizie nie uwzględniono wyników badania KOMET w porównaniu walproinian vs lewetyracetam, ponieważ uczestniczyli w niej głównie (blisko 70%) pacjenci z napadami padaczkowymi pierwotnie uogólnionymi.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 3 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 3 doniesieniach naukowych, 5 przeglądów systematycznych i raportów HTA dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa lewetiracetamu w leczeniu padaczki (opisanych w 7 doniesieniach naukowych), oraz 50 doniesień naukowych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie KOMET.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Brodie 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez UCB SA (firma brała udział w planowaniu i realizacji, zbieraniu, przetwarzaniu i analizie danych oraz przygotowaniu i recenzji publikacji) / autorzy otrzymywali od firmy UCB Pharma granty na badania naukowe oraz honoraria</p>	<p>- wieloośrodkowe (85 ośrodków), międzynarodowe (12 krajów europejskich i Republika Południowej Afryki)</p> <p>- liczba ramion: - randomizacja (system IVRS, centralna randomizacja, metoda permutowanych bloków po 2 pacjentów) / stratyfikacja w zależności od typu napadów padaczkowych - próba podwójnie zaślepią (zamaskowanie; identycznie wyglądające tabletki)</p> <p>- okres obserwacji: 52 tygodni (łącznie z okresem przesiewowym i zwiększania dawki - 56 tyg.)</p> <p>- typu hipotezy: non-inferiority</p>	<p><u>Interwencja:</u> LEV 500 mg dwa razy na dobę (1000 mg/dobę) (faza dostosowywania dawki: 500 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg.; 2x500 mg/dobę - 3 tydzień; faza stabilizacji dawki: 26 tyg.; okres podtrzymywania dla pacjentów bez napadów przez 6 mies. – kolejne 26 tyg.; w przypadku wystąpienia napadów w fazie stabilizacji dawki, dawki mogły być zwiększane stopniowo do maksymalnie 3000 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych – fazy badania były powtarzane)</p> <p><u>Komparator:</u> CBZ-CR (postać o przedłużonym uwalnianiu) 200 mg dwa razy na dobę (400 mg/dobę) (faza dostosowywania dawki: 200 mg/dobę przez pierwsze 2 tyg.; 2x200 mg/dobę - 3 tydzień; faza stabilizacji dawki: 26 tyg.; okres podtrzymywania dla pacjentów bez napadów przez 6 mies. – kolejne 26 tyg.; w przypadku wystąpienia napadów w fazie stabilizacji dawki, dawki mogły być zwiększane stopniowo do maksymalnie 1200 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych – fazy badania były powtarzane)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku ≥ 16 lat Nowo zdiagnozowana padaczka (częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne) Nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi Co najmniej 2 niesprowokowane napady padaczkowe w odstępie nie krótszym niż 48 godz. w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu (co najmniej jeden z nich w ciągu poprzedzających 3 mies.)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Napady rzekomopadaczkowe Napady występujące wyłącznie jako gromadne Kliniczne lub elektroencefalograficzne przesłanki sugerujące idiopatyczną padaczkę uogólnioną</p> <p><u>Liczebność grup:</u> LEV (mITT/PP): 285/237 CBZ (mITT/PP): 291/235</p>	<p>Brak napadów padaczkowych przez co najmniej 6 mies., brak napadów padaczkowych przez 12 mies., brak napadów padaczkowych przez 6 mies. i 12 mies. w zależności od dawki leku, czas do niepowodzenia leczenia, ukończenia badania, utrata z badania z powodu AE, utrata z powodu braku skuteczności, AE ogółem, poszczególne AE.</p>
<p>KOMET (Trinka 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez UCB Pharma (firma była odpowiedzialna za zaprojektowanie i prowadzenie badania, zbieranie i zarządzanie danymi, analizowanie i interpretację wyników) / autorzy</p>	<p>- wieloośrodkowe (269 ośrodków); międzynarodowe (23 krajów europejskich i Australia)</p> <p>- liczba ramion: - randomizacja centralna / stratyfikacja w zależności od doboru najlepszego leku pierwszego rzutu (CBZ/VPA)</p> <p>- brak zaślepienia</p> <p>- okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>- typu hipotezy: superiority</p>	<p><u>Interwencja:</u> LEV 500 – 3000 mg/dobę (dawka początkowa 500 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; 2 tyg. okres dostosowywania dawki do 1000 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; w przypadku napadów możliwość zwiększenia dawki do maksymalnie 3000 mg/dobę)</p> <p><u>Komparator:</u> CBZ-CR 200 – 1600 mg/dobę (dawka początkowa 200 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; 2 tyg. okres dostosowywania dawki do 600 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych; w przypadku napadów możliwość zwiększenia dawki do maksymalnie 1600 mg/dobę); VPA (w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników badania KOMET w warstwie VPA vs LEV, ponieważ uczestniczyli w niej głównie (blisko 70%) pacjenci z napadami padaczkowymi pierwotnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 16 lat Nowo zdiagnozowana padaczka Co najmniej 2 niesprowokowane napady w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu (≥ 1 w ciągu ostatnich 6 mies. przed badaniem) sklasyfikowane wg ILAE</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Wcześniejsza terapia LEV, VPA lub CBZ (bez względu na wskazania) Farmakoterapia przeciwpadaczkowa w ciągu 6 mies. przed badaniem (leczenie przeciwpadaczkowe dopuszczalne jedynie w przypadkach ostrych, trwające ≤ 2 tyg., jeżeli zostało przerwane ≥ 1 tydz. przed badaniem)</p>	<p>Czas do niepowodzenia leczenia (od randomizacji do dnia po przyjęciu ostatniej dawki leku), czas do wystąpienia pierwszego napadu (mierzony od dnia randomizacji), ukończenie badania, brak napadów padaczkowych, utrata z badania z powodu AE, utrata z badania z powodu braku skuteczności, niepowodzenie leczenia, jakość życia mierzona w QOLIE-31-P i EQ-5D, zgony, AE ogółem, AE związane z leczeniem, SAE, poważne AE, poszczególne AE.</p>

Leczenie padaczki w I rzucie

otrzymywali od różnych firm, w tym od firmy UCB Pharma, granty na badania naukowe oraz honoraria za prezentacje konferencyjne		uogólnionymi	<u>Liczebność grup:</u> LEV: 492; CBZ: 500	
<p>Cho 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie wsparte finansowo przez Keimyung University Dongsan Medical Center i UCB Korea</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jednośrodkowe (Korea) - liczba ramion: - randomizacja (brak opisu metody) - zaślepienie próby: Brak danych - okres obserwacji: 4-6 tygodni - typu hipotezy: superiority 	<p><u>Interwencja:</u> LEV (docelowa dawka podtrzymująca - 1000 mg/dobę)</p> <p><u>Komparator:</u> CBZ-CR (docelowa dawka podtrzymująca - 400 mg/dobę)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Nowo zdiagnozowana padaczka (pierwszy napad 1-6 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu) Napady padaczkowe częściowe Nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Napady pierwotnie uogólnione (potwierdzone wyn kiem EEG) Zaburzenia snu (w oparciu o historię choroby, standardowe kwestionariusze oceniające sen i skryning oceniający stabilną równowagę senną i czuwania i PSG) Napad padaczkowy podczas lub 1 dzień przed PSG nadużywanie kofeiny (>2 filiżanki/dobę), a alkoholu, substancji zakazanych lub psychoaktywnych</p> <p><u>Liczebność grup:</u> LEV: 16; CBZ: 15</p>	Subiektywna jakość snu i obiektywne parametry snu (w tym czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas snu, czas do wystąpienia fazy REM, % poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń i WASO), jakość życia

Wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne to prace, w których oceniano lewetyracetam względem karbamazepiny. W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy skuteczności, w którym porównywano by lewetyracetam z walproinianem.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
EQ-5D (<i>EuroQol-5D</i>)	Standardowe narzędzie wykorzystywane do oceny jakości życia jako miary wyników zdrowotnych. Znajduje szerokie zastosowanie w wielu problemach zdrowotnych i rodzajach leczenia. Zawiera opisową ocenę jakości życia w 5 obszarach: mobilność, samoopieka, czynności dnia codziennego, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja oraz ogólną ocenę za pomocą skali VAS. W części opisowej stosuje się ocenę 3- lub 5-stopniową od „braku problemów” do „bardzo dużych problemów”.
QOLIE-31 (<i>Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31</i>)	Narzędzie oceny jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Zawiera 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: dobrostan emocjonalny, funkcje społeczne, energia/zmęczenie, funkcje poznawcze, lęk przed napadami padaczkowymi, działanie leków i jakość życia ogółem; a także jeden punkt dotyczący oceny zdrowia ogółem. Całkowita punktacja QOLIE-31 to średnia ważona poszczególnych skal. Wynik QOLIE-31 mieści się w zakresie od 0 do 100; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.
BDI (<i>Beck Depression Inventory</i>)	Kwestionariusz oceniający postrzeganie przez pacjenta objawów psychologicznych i somatycznych; wskazuje na stopień nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów leczonych przewlekłe. Składa się z 21 punktów ocenianych w skali od 0 do 3 (obniżenie nastroju - smutek, pesymizm, poczucie niewydolności, utrata satysfakcji, poczucie winy, oczekiwanie kary, brak akceptacji siebie, samooskarżanie się, pragnienie śmierci, wołanie o pomoc, drażliwość, wycofanie z kontaktów społecznych, brak decyzyjności, zniekształcony obraz własnego ciała, trudności w pracy, zaburzenia snu, zmęczenie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, dolegliwości somatyczne, niski poziom energii). Maksymalny wynik BDI to 63 (im niższy tym łagodniejsze objawy depresji). Nasilenie depresji obliczane jest w oparciu o różne normy. W przybliżeniu wynik BDI w granicach 0-9 to brak depresji/obniżenia nastroju, 10-16 może oznaczać łagodną depresję, 17-29 – umiarkowaną depresję, natomiast 30-63 może odpowiadać poważnej depresji.
NHS3 (<i>National Hospital Seizure Severity Scale</i>)	Narzędzie do oceny stopnia nasilenia napadów padaczkowych. Ocenę przeprowadza na przykład lekarz podczas rozmowy z pacjentem i świadkiem napadu padaczkowego. W kwestionariuszu ocenianych jest 7 czynników związanych z napadem i uzyskany wynik mieści się w granicach od 1 do 27 punktów (im wyższy uzyskany wynik, tym wyższy stopień nasilenia napadów padaczkowych).
HAS (<i>Hospital Anxiety Scale</i>)	Jedna z dwóch części skali samooceny stopnia nasilenia depresji i lęku. Podskala (kwestionariusz) do samooceny nasilenia lęku składa się z 7 elementów, z których każdy oceniany jest od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza „nie, nigdy”, natomiast 3 – „tak, zdecydowanie”). Im wyższy uzyskany wynik, tym wyższy stopień nasilenia lęku.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad (omówiony został również inny sposób metodyki badań). Badanie Brodie 2007 uzyskało 5/5 punktów w skali Jadad, badanie KOMET 3/5, z kolei badanie Cho 2011 1/5 punktów w skali Jadad.

Do analizy klinicznej włączono także 4 przeglądy systematyczne i raporty HTA (French 2004, French 2007; Wilby 2005; Lo 2011; Longo 2009).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (odnalezione opracowania wtórne uwzględniają wyniki tylko jednego randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy – Brodie 2007; żaden z przeglądów nie uwzględnia pracy KOMET, ponieważ została ona opublikowana w sierpniu 2012 r.).
- W badaniu Brodie 2007 randomizacja była centralna, system IVRS, przeprowadzona metodą permutowanych bloków po 2 pacjentów/stratyfikacja w zależności od typu napadów padaczkowych. W badaniu KOMET: randomizacja centralna/stratyfikacja w zależności od doboru najlepszego leku pierwsze go rzutu (CBZ/VPA). Z kolei w badaniu Cho 2011 metoda randomizowania nie została opisana.
- W badaniu Brodie 2006 próba była podwójnie zaślepią, badanie KOMET – brak zaślepienia, badanie Cho 2011 – brak danych.
- Hipotezy badawcze: badanie Brodie 2006 – *non-inferiority*, KOMET oraz Cho 2012 – *superiority*.

- W badaniu Brodie 2007 analiza wyników przedstawiona została następująco: skuteczność: PP (grupa mITT z wykluczeniem wszystkich, którzy poważnie naruszyli protokół) + mITT (zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku) / Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku).
- W badaniu KOMET analizę wyników przedstawiono w następujący sposób: skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani), analiza post hoc (tylko pacjenci z napadami częściowymi lub uogólnionymi, z wykluczeniem pacjentów z napadami niesklasyfikowanymi, niewiadomymi lub mieszanymi) / Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i wyrazili zgodę na udział w badaniu).
- Analiza wyników w badaniu Cho 2011: PP (analizowano wyłącznie tych pacjentów, którzy ukończyli badanie).
- W badaniach Brodie 2007 oraz KOMET opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy. W badaniu Cho 2011 przedstawiono liczebności z podziałem na poszczególne grupy, opisano % ilość osób wykluczonych z badania bez podziału na poszczególne grupy, jak również Nie podano dokładnych przyczyn nieukończenia badania.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki badań przedstawione zostały w postaci tabelarycznej oraz w podsumowaniach. Przeprowadzona została również ilościowa synteza wyników.

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań głównie w odniesieniu do okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach pacjentów. Analizowano także różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. Dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności wyników poszczególnych badań.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych. Wyniki dla parametrów ciągłych przedstawiono tylko w jednym z badań uwzględnionych w analizie.

Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

- wnioski analizy oparto głównie na wynikach dwóch randomizowanych badań klinicznych (Brodie 2007, KOMET), chociaż populacja biorąca udział w badaniach jest stosunkowo duża (blisko 1 600 pacjentów);
- w pracach tych uwzględniono również pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi i tylko w jednym badaniu (KOMET) przedstawiono wyniki analizy post-hoc uwzględniającej wyłącznie pacjentów z napadami częściowymi, czyli populacji odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym lewetyracetamu (jednak większość pacjentów we włączonych badaniach to pacjenci z napadami częściowymi – około 85%);
- dwa włączone do analizy badania RCT uwzględnione w analizie klinicznej charakteryzują się niską do umiarkowanej wiarygodnością (1 i 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad). Badanie Cho 2011 to praca o najniższej jakości (1 punkt w skali Jadad), jednak analizowano w niej wyłącznie parametry jakości snu (niebędące przedmiotem niniejszej analizy) oraz jakość życia;
- uwzględnione w analizie randomizowane badanie kliniczne KOMET to otwarta próba kliniczna i ze względu na to wiarygodność wewnętrzna danych z tego badania może być niższa, jednak m.in. dzięki temu, iż jest to badanie dotyczące efektywności rzeczywistej, wiarygodność zewnętrzna tych danych jest wyższa (wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do populacji w warunkach rutynowej praktyki klinicznej);
- włączone do analizy prace cechowały się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (12 miesięcy w badaniu Brodie 2007 i KOMET, natomiast tylko 4-6 tygodni w pracy Cho 2011);
- metodyka dwóch podstawowych badań, na których opierała się niniejsza analiza różniła się; Jedna praca to badanie typu superiority oceniające efektywność rzeczywistą (KOMET), zaś drugie to badanie typu non-inferiority oceniające efektywność eksperymentalną leków (Brodie 2007), niemniej dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności wyników poszczególnych badań.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach oraz ekstrakcji przedstawionych danych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Do analizy klinicznej włączono 3 badania RCT (Brodie 2007, KOMET, Cho 2011).

W żadnym z odnalezionych badań klinicznych nie oceniano uzyskania co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych oraz czasu do remisji napadów padaczkowych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania LEV vs CBZ (12 mies. okres interwencji)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		LEV	CBZ			RB (95% CI)	NNT (95% CI)
Brak napadów przez ≥6 mies. (PP)	Brodie 2007	173/237 (73,0)	171/235 (72,8)	1,00 (0,90; 1,12)	NS	-	-
Brak napadów przez ≥6 mies. (ITT)	Brodie 2007	190/285 (66,7)	194/291 (66,7)	1,00 (0,89; 1,12)	NS	0,96 (0,88; 1,03)	NS
	KOMET	267/464 (57,5)	298/480 (62,0)	0,93 (0,83; 1,03)	NS		
Brak napadów przez 6 mies. (ITT)	KOMET	232/418 (55,5)	268/440 (61,0)	0,91 (0,81; 1,02)	NS	-	-
Brak napadów przez 12 mies. (PP)	Brodie 2007	129/228 (56,6)	131/224 (58,5)	0,97 (0,82; 1,13)	NS	-	-
Brak napadów przez 12 mies. (ITT)	Brodie 2007	142/285 (49,8)	155/291 (53,3)	0,94 (0,80; 1,10)	NS	0,91 (0,82; 0,997)	19,32 (9,82; 609,38)
	KOMET	234/464 (50,5)	272/480 (56,7)	0,89 (0,79; 1,002)	NS		
Napady częściowe (analiza post hoc) ITT	KOMET	201/418 (48,1)	247/440 (56,2)	0,86 (0,75; 0,97)	12,42 (6,82; 73,53)	-	-
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 6 mies. badania	Brodie 2007	190/285 (66,7)	194/291 (66,7)	1,00 (0,89; 1,12)	NS	1,03 (0,98; 1,10)	NS
	KOMET	377/464 (81,3)	371/480 (77,2)	1,05 (0,98; 1,12)	NS		
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 12 mies. badania	Brodie 2007	154/285 (54,0)	156/291 (53,6)	1,01 (0,87; 1,17)	NS	1,03 (0,96; 1,11)	NS
	KOMET	366/492 (74,4)	356/500 (71,2)	1,04 (0,97; 1,13)	NS		
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 6 mies. badania	KOMET	336/418 (80,4)	337/440 (76,6)	1,05 (0,98; 1,13)	NS	-	-
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 12 mies. badania	KOMET	309/418 (73,9)	310/440 (70,4)	1,05 (0,97; 1,14)	NS	-	-

Kumulacja wyników 2 badań (wyniki analizy ITT) wykazała istotne statystycznie różnice w odniesieniu do braku napadów padaczkowych przez okres 12 miesięcy pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny. W analizie post hoc przeprowadzonej w ramach badania KOMET w podgrupie pacjentów z napadami częściowymi również wykazano, iż karbamazepina względem lewetyracetamu istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo braku napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania LEV vs CBZ (12 mies. okres interwencji)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza	
		LEV	CBZ			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Utrata z powodu AE (6 mies.)	Brodie 2007	38/285 (13,3)	50/291 (17,2)	0,78 (0,53; 1,14)	NS	-	-
Utrata z powodu AE (12 mies.)	Brodie 2007	41/285 (14,4)	56/291 (19,2)	0,75 (0,52; 1,08)	NS	0,61 (0,48; 0,78)	13,55 (9,16; 26,03)
Utrata z powodu AE (12 mies.)	KOMET	49/492 (10,0)	94/500 (18,8)	0,53 (0,38; 0,73)	NNT=11,31 (7,56; 22,14)		

Utrata z powodu braku skuteczności (6 mies.)	Brodie 2007	31/285 (10,9)	13/291 (4,5)	2,43 (1,32; 4,52)	NNH=15,60 (9,08; 46,72)	2,23 (1,42; 3,51)	24,67 (15,98; 54,14)
Utrata z powodu braku skuteczności (12 mies.)	KOMET	26/492 (5,3)	13/500 (2,6)	2,03 (1,07; 3,87)	NNH=37,25 (18,88; 362,32)		
Utrata z powodu braku skuteczności lub AE (6 mies.)	Brodie 2007	69/285 (24,2)	63/291 (21,6)	1,12 (0,83; 1,51)	NS	0,89 (0,57; 1,38)	NS
Utrata z powodu braku skuteczności lub AE (12 mies.)	KOMET	75/492 (15,2)	107/ 500 (21,4)	0,71 (0,55; 0,93)	NNT= 16,24 (9,11; 74,34)		
Zgony	KOMET	3/489 (0,6)	2/499 (0,4)	1,53 (0,31; 7,63)	NS	-	-

W badaniu KOMET ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 6-12 miesięcy.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności (analiza ITT)

Punkt końcowy		Badanie	Liczba pacjentów w grupie		HR (95% CI)
			LEV	CBZ	
czas do niepowodzenia leczenia	Typ napadów - wszystkie	KOMET	492	500	0,84 (0,66; 1,07)
	Typ napadów – częściowe (analiza post hoc)		418	440	0,84 (0,65; 1,09)
Czas do pierwszego napadu padaczkowego	Typ napadów - wszystkie	KOMET	492	500	1,20 (0,99; 1,46)
	Typ napadów – częściowe (analiza post hoc)		418	440	1,24 (1,01; 1,52)

Przeprowadzona analiza post hoc w odniesieniu do punktu końcowego czas do pierwszego napadu padaczkowego, uwzględniając wyłącznie pacjentów z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia i uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - jakość życia związana ze zdrowiem dla porównania LEV vs CBZ – wyniki badania Cho 2011

punkt końcowy	skala	średnia (SD)*		MD (95% CI)
		LEV	CBZ	
jakość życia związana ze zdrowiem	NHS3	1,25 (1,92)	1,07 (2,55)	0,18 (-1,40; 1,76)
	HAS	4,06 (3,15)	5,35 (3,56)	-1,29 (-3,65; 1,07)
	BDI-2	6,94 (4,61)	9,45 (4,81)	-2,51 (-5,83; 0,81)

* - wynik testu po 4-6 tyg. leczenia

Nasilenie lęku mierzone w skali HAS było istotnie statystycznie wyższe w grupie karbamazepiny. W badaniu tym w obydwu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji (skala BDI) oraz istotną statystycznie redukcję nasilenia napadów padaczkowych (skala NHS3), a także istotny statystycznie spadek nasilenia lęku (skala HAS) po 4-6 tygodniach leczenia. Obliczenia przeprowadzone na potrzeby niniejszej pracy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bardzo często występujące działania niepożądane to: senność oraz astenia/zmęczenie. Często występujące działania niepożądane to: infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie ruchowe, depresja, chwiejność emocjonalna lub zmiany nastroju, wrogość lub agresywność, bezsenność, nerwowość lub drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie, zamglone widzenie, zawroty głowy, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd, ból mięśniowy, przypadkowe urazy.

Tabela 19. Działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ

Działanie niepożądane	Badanie	Okres interwencji	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
			LEV	CBZ				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Działania niepożądane ogółem	Brodie 2007	12 mies.	227/285 (79,6)	235/291 (80,8)	0,99 (0,91; 1,07)	-0,01 (-0,08; 0,05)	NS	1,00 (0,95; 1,06)	NS
	KOMET		359/489 (73,4)	362/499 (72,5)	1,01 (0,94; 1,09)	0,01 (-0,05; 0,06)			
Działania niepożądane związane z leczeniem	KOMET	12 mies.	229/489 (46,8)	261/499 (52,3)	0,90 (0,79; 1,02)	-0,05 (-0,12; 0,01)	NS	-	-
Działania niepożądane ogółem	Brodie 2007	12 mies.	227/285 (79,6)	235/291 (80,8)	0,99 (0,91; 1,07)	-0,01 (-0,08; 0,05)	NS	1,00 (0,95; 1,06)	NS
	KOMET		359/489 (73,4)	362/499 (72,5)	1,01 (0,94; 1,09)	0,01 (-0,05; 0,06)	NS		
Działania niepożądane związane z leczeniem	KOMET	12 mies.	229/489 (46,8)	261/499 (52,3)	0,90 (0,79; 1,02)	-0,05 (-0,12; 0,01)	NS	-	-
Ciężkie działania niepożądane	KOMET	12 mies.	67/489 (13,7)	41/499 (8,2)	1,67 (1,16; 2,41)	0,05 (0,02; 0,09)	NNH=18,23 (10,57; 62,11)	-	-
Poważne działania niepożądane			84/489 (17,2)	70/499 (14,0)	1,22 (0,92; 1,64)	0,03 (-0,01; 0,08)	NS	-	-
Ból głowy	Brodie 2007	12 mies.	59/285 (20,7)	74/291 (25,4)	0,81 (0,60; 1,10)	-0,05 (-0,12; 0,02)	NS	0,88 (0,73; 1,06)	NS
	KOMET		101/489 (20,7)	112/499 (22,4)	0,92 (0,73; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NS		
Zmęczenie	Brodie 2007	12 mies.	47/285 (16,5)	41/291 (14,1)	1,17 (0,80; 1,72)	0,02 (-0,04; 0,08)	NS	0,91 (0,73; 1,14)	NS
	KOMET		74/489 (15,1)	95/499 (19,0)	0,79 (0,60; 1,05)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NS		
Senność	Brodie 2007	12 mies.	32/285 (11,2)	27/291 (9,3)	1,21 (0,75; 1,96)	0,02 (-0,03; 0,07)	NS	0,01 (-0,01; 0,04)	NS
	KOMET		39/489 (8,0)	35/499 (7,0)	1,14 (0,74; 1,76)	0,01 (-0,02; 0,04)	NS		
Zawroty głowy (nieukładowe)	Brodie 2007	12 mies.	31/285 (10,9)	40/291 (13,7)	0,79 (0,51; 1,22)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NS	0,84 (0,63; 1,12)	NS
	KOMET		45/489 (9,2)	52/499 (10,4)	0,88 (0,61; 1,29)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NS		
Zawroty głowy (układowe)	Brodie 2007	12 mies.	15/285 (5,3)	13/291 (4,5)	1,18 (0,58; 2,40)	0,01 (-0,03; 0,05)	NS	0,83 (0,52; 1,32)	NS
	KOMET		16/489 (3,3)	25/499 (5,0)	0,65 (0,36; 1,20)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NS		
Zapalenie górnych dróg	Brodie 2007	12 mies.	26/285 (9,1)	28/291 (9,6)	0,95 (0,57; 1,57)	0,00 (-0,05; 0,04)	NS	0,85 (0,59; 1,11)	NS

oddechowych	KOMET		24/489 (4,9)	32/499 (6,4)	0,77 (0,46; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NS	1,22)	
Biegunka	Brodie 2007	12 mies.	21/285 (7,4)	19/291 (6,5)	1,13 (0,63; 2,04)	0,01 (-0,03; 0,05)	NS	1,05 (0,68; 1,61)	NS
	KOMET		19/489 (3,9)	20/499 (4,0)	0,97 (0,53; 1,78)	-0,001 (-0,03; 0,02)	NS		
Nudności	Brodie 2007	12 mies.	20/285 (7,0)	31/291 (10,7)	0,66 (0,39; 1,12)	-0,04 (-0,08; 0,01)	NS	0,76 (0,54; 1,07)	NS
	KOMET		32/489 (6,5)	39/499 (7,8)	0,84 (0,54; 1,31)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NS		
Depresja	Brodie 2007	12 mies.	18/285 (6,3)	6/291 (2,1)	3,06 (1,27; 7,41)	0,04 (0,01; 0,08)	NNH=23 ,51 (12,60; 94,17)	2,15 (1,26; 3,68)	NNH= 36,19 (21,49 ; 114,4 7)
	KOMET		22/489 (4,5)	13/499 (2,6)	1,73 (0,89; 3,35)	0,02 (-0,004; 0,04)	NS		
Wzrost masy ciała	Brodie 2007	12 mies.	9/285 (3,2)	19/291 (6,5)	0,48 (0,23; 1,03)	-0,03 (-0,07; 0,002)	NS	0,69 (0,45; 1,04)	NS
	KOMET		26/489 (5,3)	33/499 (6,6)	0,80 (0,49; 1,32)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NS		
Wysypka	Brodie 2007	12 mies.	8/285 (2,8)	16/291 (5,5)	0,51 (0,23; 1,15)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NS	0,39 (0,22; 0,67)	NNT= 28,57 (18,46 ; 63,20)
	KOMET		9/489 (1,8)	29/499 (5,8)	0,32 (0,15; 0,65)	-0,04 (-0,07; -0,02)	NNT=25 ,18 (15,22; 60,31)		
Spadek masy ciała	KOMET	12 mies.	8/489 (1,6)	11/499 (2,2)	0,74 (0,31; 1,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NS	-	-
Drżenie	KOMET	12 mies.	10/489 (2,0)	11/499 (2,2)	0,93 (0,41; 2,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	NS	-	-
Łysienie	KOMET	12 mies.	5/489 (1,0)	5/499 (1,0)	1,02 (0,32; 3,28)	0,00 (-0,01; 0,01)	NS	-	-
Grypa	Brodie 2007	12 mies.	24/285 (8,4)	25/291 (8,6)	0,98 (0,58; 1,66)	0,00 (-0,05; 0,05)	NS	-	-
Bezsennaść	Brodie 2007	12 mies.	17/285 (6,0)	7/291 (2,4)	2,48 (1,07; 5,76)	0,04 (0,003; 0,07)	NNH=28 ,09 (13,86; 318,67)	-	-
Ból pleców	Brodie 2007	12 mies.	8/285 (2,8)	20/291 (6,9)	0,41 (0,19; 0,89)	-0,04 (-0,08; -0,01)	NNT=24 ,60 (12,67; 170,10)	-	-

Wykazano, iż lewetyracetam w porównaniu z karbamazepiną istotnie statystycznie zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych (RR=1,67 (1,16; 2,41)). NNH wynosi 18,23 (10,57; 62,11), co oznacza, że stosując u 18 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny przez okres 12 miesięcy, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić ciężkie działanie niepożądane.

W badaniu Brodie 2007 ryzyko depresji było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Metaanaliza wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetamem w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko depresji w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=2,15 (1,26; 3,68)).

W badaniu KOMET ryzyko wysypki było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetyracetamem. Kumulacja ilościowa wyników 2 badań wykazała, że lewetyracetamem w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wysypki w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (RR=0,39 (0,22; 0,67)). NNT wynosi 28,57 (18,46; 63,20), co oznacza, że stosując u 29 pacjentów lewetyracetam zamiast karbamazepiny przez okres 12 miesięcy, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć wysypki.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść lewetyracetamu względem karbamazepiny stwierdzono odnośnie do częstości występowania bólu pleców (RR=0,41 (0,19; 0,89)), natomiast lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko bezsenności (RR=2,48 (1,07; 5,76)) w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa preparatu levetiracetam.

Komunikat wydany 31 stycznia 2008 roku przez agencję amerykańską dotyczył zwiększonego ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych w grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, w tym lewetyracetamem, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo. 16 grudnia 2008 roku FDA wydała zalecenie, aby podmioty odpowiedzialne za wprowadzenie do obrotu 11 leków przeciwpadaczkowych, których dotyczyła analiza (w tym lewetyracetamu), wprowadziły do druków informacyjnych swoich produktów odpowiednie ostrzeżenie oraz aby opracowały poradniki dla pacjentów informujące o zagrożeniu wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. 5 maja 2009 roku FDA opublikowała komunikat, w którym powiadomiła personel medyczny o tym, że druki informacyjne wszystkich rozpatrywanych leków przeciwpadaczkowych zostały uaktualnione i zatwierdzone. Agencja zaleciła także, aby przygotowane przez producentów poradniki były każdorazowo wręczane pacjentom. Ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących preparat Keppra® zostało zatwierdzone także przez EMA i wprowadzone do druków informacyjnych produktu obowiązujących na terenie Unii Europejskiej.

U pacjentów leczonych produktami przeciwpadaczkowymi (w tym lewetyracetamem) opisywano przypadki samobójstw, prób samobójczych oraz myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo, badań klinicznych z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania nie jest znany. Dlatego należy monitorować pacjentów pod względem występowania depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie. Należy zalecić pacjentom (i opiekunom pacjentów), aby zgłaszali się po pomoc medyczną w razie wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli oraz zachowań samobójczych.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 3 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 3 doniesieniach naukowych (Brodie 2007, KOMET, Cho 2011), 5 przeglądów systematycznych i raportów HTA dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa lewetyracetamu w leczeniu padaczki (opisanych w 7 doniesieniach naukowych), oraz 50 doniesień naukowych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie KOMET.

Wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne to prace, w których oceniano lewetyracetam względem karbamazepiny. W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy skuteczności, w którym porównywano by lewetyracetam z walproinianem.

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad (omówiony został również inny sposób metodyki badań). Badanie Brodie 2007 uzyskało 5/5 punktów w skali Jadad, badanie KOMET 3/5, z kolei badanie Cho 2011 1/5 punktów w skali Jadad.

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań głównie w odniesieniu do okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach pacjentów. Analizowano także różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. Dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności wyników poszczególnych badań.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych. Wyniki dla parametrów ciągłych przedstawiono tylko w jednym z badań uwzględnionych w analizie.

Uzyskano następujące wyniki istotne statystycznie:

- brak napadów padaczkowych przez okres 12 miesięcy pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny;
- karbamazepina względem lewetyracetamu istotnie zwiększa prawdopodobieństwo braku napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy;
- ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetyracetamem;

- lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy;
- lewetyracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 6-12 miesięcy;
- w odniesieniu do punktu końcowego czas do pierwszego napadu padaczkowego uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny;
- nasilenie lęku mierzone w skali HAS było istotnie statystycznie wyższe w grupie karbamazepiny. W obydwu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji (skala BDI) oraz istotną statystycznie redukcję nasilenia napadów padaczkowych (skala NHS3), a także istotny statystycznie spadek nasilenia lęku (skala HAS) po 4-6 tygodniach leczenia. Obliczenia przeprowadzane na potrzeby pracy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Bardzo często występujące działania niepożądane to: senność oraz astenia/zmęczenie. Często występujące działania niepożądane to: infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie ruchowe, depresja, chwiejność emocjonalna lub zmiany nastroju, wrogość lub agresywność, bezsenność, nerwowość lub drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie, zamglone widzenie, zawroty głowy, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd, ból mięśniowy, przypadkowe urazy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Spackman 2007 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Szkocja; dorośli z lekooporną padaczką z napadami częściowymi	Sekwencje: LEV-LTG; ZNS-LTG	analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	QALY: LEV-LTG 7,897; ZNS-LTG 7,923
Hawkins 2005 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Wielka Brytania; pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowym	I linia (monoterapii): LTG, CBZ, VPA, OXC, TPM; II linia (monoterapii): LTG, CBZ, VPA; III linia (add on): placebo (monoterapia), LTG, GBP, TGB, OXC, LEV, TPM	Analiza kosztów użyteczności	QALY I linia: LTG 9,382; CBZ 9,392; VPA 9,404, OXC 9,415; TPM 9,430; II linia: LTG 8,856; CBZ 8,865, VPA 8,856; III linia: LTG 8,746; placebo 8,716; GBP 8,747, TGB 8,758; OXC 8,794; LEV 8,775; TPM 8,777
NCGC 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Wielka Brytania; Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi	Monoterapia CBZ, VPA, LEV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	QALY: CBZ 8,880, LEV 8,862, LTG 8,880, VPA 8,839
Blais 2005 <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	Kanada Pacjenci z padaczką lekooporną z napadami częściowymi	LEV, standardowa terapia	Analiza kosztów efektywności	Wyniki inkrementalne LEV vs standardowa terapia 19 dni/ pacjenta/rok

Wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki dotyczące efektów zdrowotnych ocenianych interwencji, ponieważ wyniki dotyczące kosztów leczenia w innych państwach są nieporównywalne z warunkami polskimi. W uwzględnionych analizach ekonomicznych wykonano analizy kosztów użyteczności w 15 – letnim

horyzoncie czasowym (brak danych dla badania Blais 2005). QALY uzyskane dla lewetyracetamu wynosiło od 7,75 do 8,88. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawione przez wnioskodawcę są podobne do wyników uzyskanych w analizie NCGC wykonanej na zlecenie NICE.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Porównanie lewetyracetamu z aktualną praktyką pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w monoterapii padaczki oraz ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Levetiracetam GSK w monoterapii padaczki w zgodzie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK.

Zagadnienie kliniczne według schematu PICO:

Populacja:	dorośli, jak również młodzież w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych
	w odniesieniu do typu napadów padaczkowych: napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione
Interwencja:	lewetyracetam stosowany w monoterapii
Komparator:	karbamazepina stosowana w monoterapii
Efekty zdrowotne:	częściowa odpowiedź na leczenie (zmniejszenie o co najmniej 50% częstości napadów padaczkowych), całkowita odpowiedź na leczenie – brak napadów padaczkowych, przerwanie leczenia z powodu niewystarczającej kontroli napadów, przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
Wyniki:	koszt terapii padaczki z perspektywy płatnika wyrażony w polskich złotych (zł), LY (lata życia), QALY (lata życia skorygowane jakością). ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością)

Technika analityczna

W ramach przeglądu systematycznego wykazano, że lewetyracetam względem karbamazepiny istotnie redukuje ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z powodu braku skuteczności. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla lewetyracetamu w porównaniu z karbamazepiną w analizowanym wskazaniu.

Analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy kosztów-użyteczności

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-użyteczności dla analizowanego porównania. Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR.

Porównywane interwencje

Na podstawie wyników analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej stwierdzono, iż karbamazepina jest najczęściej stosowanym lekiem pierwszego wyboru w populacji pacjentów z napadami częściowymi, natomiast w przypadku napadów uogólnionych lekiem pierwszego wyboru jest walproinian. Oba leki wskazane są do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również napadów uogólnionych i obejmują prawie 90% całości sprzedaży DDD dla wskazania padaczka w Polsce. Obie substancje czynne są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu. Pozostałe leki refundowane we wskazaniu padaczka to leki najczęściej przestarzałe i stosowane tylko w rzadkich przypadkach u pacjentów ze szczególnymi wskazaniami do ich stosowania.

Ze względu na to, że lewetyracetam w monoterapii wskazany jest w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych, karbamazepina została wybrana jako komparator. Dodatkowo brano po uwagę walproinian jako potencjalny komparator dla lewetyracetamu (ze względu na zarejestrowane wskazania do stosowania), jednak ponieważ to karbamazepina jest lekiem pierwszego wyboru w populacji pacjentów z napadami częściowymi, w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dla porównania lewetyracetamu z walproinianem w tej populacji chorych i ostatecznie lewetyracetam został porównany tylko z karbamazepiną.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz płatnika za świadczenie zdrowotne – płatnik publiczny (NFZ) oraz pacjent w warunkach polskich.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy dla lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu został ustalony na poziomie [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego [REDACTED] na wyniki analizy ekonomicznej.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizach wrażliwości:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

Koszty

W analizie zostały uwzględnione:

- koszty związane z rozpoczęciem terapii oraz koszty zmiany terapii (diagnostyka),
- dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjenta z remisją choroby(wizyty kontrolne)
- dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjenta z brakiem remisji (koszty leczenia napadów padaczkowych)
- koszty leków przeciwpadaczkowych.

W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z [REDACTED]

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie preparatów lewetyracetamu, karbamazepiny oraz innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych po niepowodzeniu leczenia
- finansowanie badań diagnostycznych
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych / wizyt kontrolnych
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć) oraz innych związanych z leczeniem występującego napadu padaczkowego

Z perspektywy pacjenta uwzględniono jedynie koszt dopłaty pacjenta do leku refundowanego.

Model

Model został opracowany [redacted] przy udziale eksperta. Wiek hipotetycznej kohorty pacjentów ustalono na [redacted]

[redacted] Przemieszczanie pacjenta pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia wyznaczone jest poprzez prawdopodobieństwa przejść pochodzące z [redacted]

[redacted] Długość cyklu została arbitralnie ustalona na poziomie [redacted]

[redacted]. Model Markowa został przygotowany w programie MS Excel 2010.

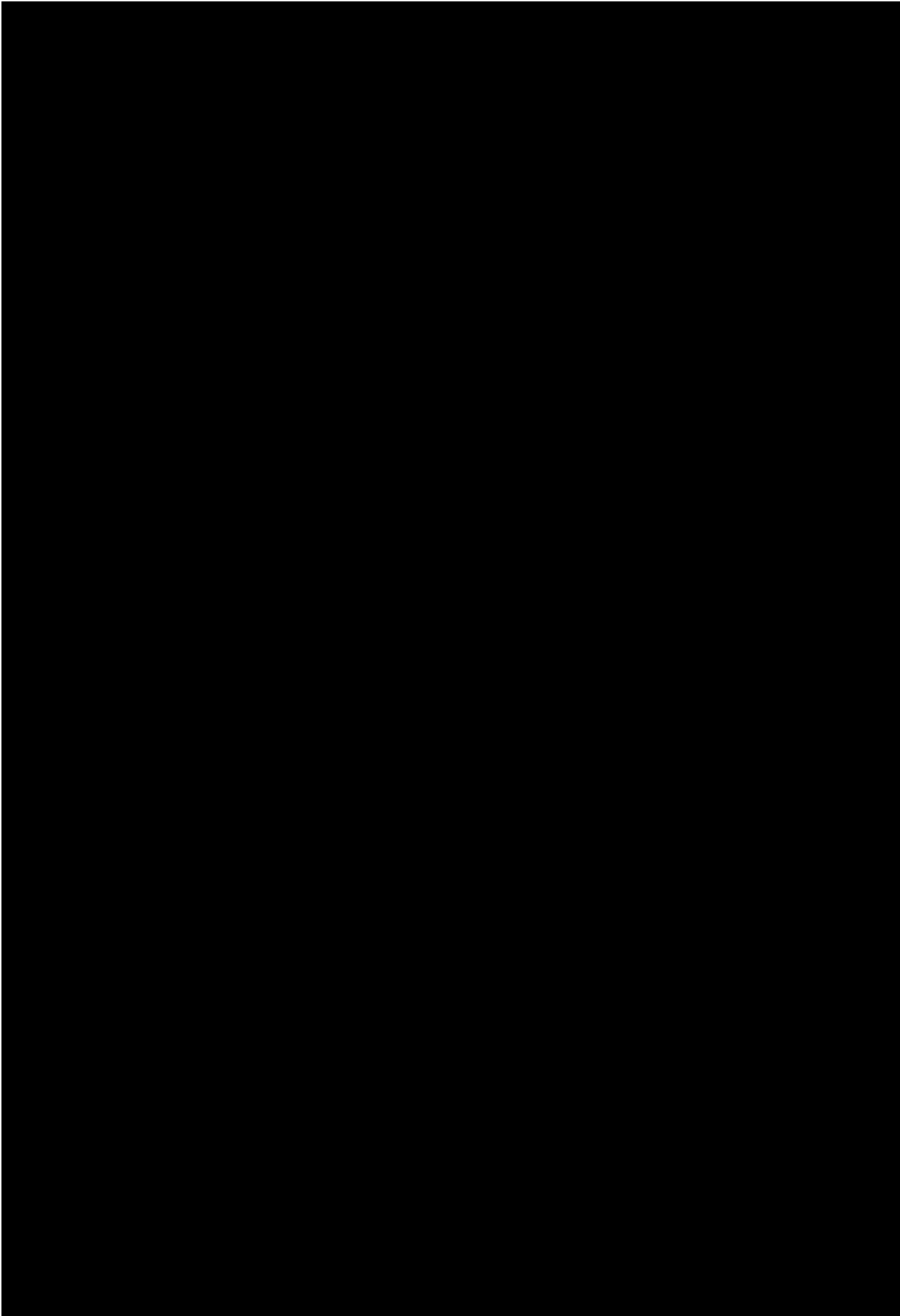


Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii oraz remisji		
Niepowodzenie leczenia		
czas trwania terapii [mies.]		
HR	karbamazepina [REDACTED]	lewetyracetam [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Remisja warunkowa		
czas trwania terapii [mies.]		
HR	karbamazepina [REDACTED]	lewetyracetam [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
wartość użyteczności dla pełnego zdrowia		1
wartość użyteczności dla braku napadów	[REDACTED]	nierandomizowane badanie Salai 2002
wartość użyteczności dla zmniejszenia liczby napadów (zmniejszenie o co najmniej 50%)	[REDACTED]	
wartość użyteczności dla braku odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie liczby napadów o mniej niż 50%)	[REDACTED]	
wartość użyteczności dla braku napadów	[REDACTED]	badanie Messori 1998
wartość użyteczności dla zmniejszenia liczby napadów (zmniejszenie o co najmniej 50%)	[REDACTED]	
wartość użyteczności dla braku odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie liczby napadów o mniej niż 50%)	[REDACTED]	
wartość użyteczności dla braku napadów	[REDACTED]	analiza deterministyczna
wartość użyteczności dla zmniejszenia liczby napadów (zmniejszenie o co najmniej 50%)	[REDACTED]	
wartość użyteczności dla braku odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie liczby napadów o mniej niż 50%)	[REDACTED]	
wartość użyteczności dla zgonu		0
Wycofanie pacjenta z leczenia, niepowodzenie leczenia ze względu na przyczynę		
czas trwania terapii [mies.]	Odsetek niepowodzeń leczenia ze względu na przyczynę	

	wycofanie z leczenia z powodu występowania działań niepożądanych	brak skuteczności terapii				
■	■	■				
■	■	■				
■	■	■				
■	■	■				
Kluczowe koszty uwzględnione w analizie						
■ koszt stosowania 1 mg lewetyracetamu (Levetiracetam GSK)		z perspektywy płatnika ■	z perspektywy pacjenta ■			
Koszt substancji czynnych						
■	■		■		■	
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■			■			
■			■			
■			■			

Ograniczenia według wnioskodawcy

■

■

■

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Uzyskane wyniki pozwoliły na wyznaczenie odpowiednich przedziałów ufności, a także krzywych akceptowalności (CUAC).

Dla poszczególnych parametrów wartość średnią ich rozkładów przyjęto na poziomie wyjściowej wartości danego parametru.

Dla parametrów efektywności klinicznej przyjęto rozkład gamma, natomiast dla cech populacji wyjściowej rozkład gamma lub rozkład normalny

Dla parametrów związanych z oceną jakości życia pacjentów przyjęto również rozkład gamma ucięty do przedziału [0,1].

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości w analizie przedstawiono wyniki modelu w zależności od zmian wartości stopy dyskontowej, horyzontu czasowego oraz skuteczności.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- roczną stopę dyskontową równą:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,

- horyzont czasowy analizy [REDACTED],

wartość użyteczności stanów zdrowia według wyników badania [REDACTED]

Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej, w tym rejestru analiz CEAR (CEA Registry) w celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających terapię nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką. [REDACTED]


Walidacja zewnętrzna

Modelowanie oparto na bezpośrednich dowodach empirycznych dotyczących przebiegu leczenia padaczki. Wyniki dla leków przeciwpadaczkowych ogółem przeniesiono dla uwzględnionych w analizie interwencji.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	?	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy, jak również wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe. Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Parametrom modelu przypisano odpowiednie dla nich rozkłady i przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych. Wyniki pozwoliły na wyznaczenie odpowiednich przedziałów ufności, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności. Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono wyniki modelu w zależności od zmian wartości stopy dyskontowej, horyzontu czasowego oraz skuteczności.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki efektywności praktycznej w [REDACTED] horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Lewetyracetam	Karbamazepina	Różnica inkrementalna
Zdyskontowane lata życia z padaczką w horyzoncie [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY) w horyzoncie [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania Levetiracetamu GSK z karbamazepiną w [REDACTED] horyzoncie czasowym

Kategoria wyników	Levetiracetam GSK	Karbamazepina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów – użyteczności

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Levetiracetam GSK	Karbamazepina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
	Levetiracetam GSK	Karbamazepina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

Tabela 26. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W wykonanej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizie wrażliwości oceniono wpływ zmian poszczególnych czynników na wynik analizy: roczna stopa dyskontowa równa 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy opłacalności było porównanie lewetyracetamu z karbamazepiną pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w monoterapii padaczki.

Analiza kosztów-konsekwencji

W zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana efektywność terapii wynosiła

QALY dla

lewetyracetamu oraz QALY dla karbamazepiny

W analizie ekonomicznej stwierdzono, że całkowity koszt refundacji leków dla lewetyracetamu wynosi średnio na jednego pacjenta w , natomiast dla karbamazepiny odpowiednio . Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne był

Analiza kosztów-użyteczności

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że ICUR obliczony z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla lewetyracetamu wynosi za uzyskanie 1 dodatkowego QALY, natomiast z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (NFZ+pacjent) wynosi odpowiednio . przedstawionych wyników w części narracyjnej opracowania wnioskodawca zamieścił informację,

Analiza wrażliwości

Większość z analizowanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości czynników

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatów Levetiracetam GSK (lewetyracetam) w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK w horyzoncie czasowym od początku roku.

W ramach analizy porównano prognozowane wydatki na terapię z zastosowaniem lewetyracetamu u nowo zdiagnozowanych pacjentów w poszczególnych scenariuszach jej finansowania z wydatkami w przypadku braku finansowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania.

Populacja i wielkość sprzedaży

Preparat Levetiracetam GSK zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest do stosowania jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów

w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. [REDACTED]

[REDACTED], zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania (obecnie lek ten jest refundowany we wskazaniu padaczka lekooporna). Tym samym populację docelową stanowią pacjenci w wieku ≥ 16 lat z napadami padaczkowymi częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi. W obliczeniach założono, że [REDACTED]

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono wyłącznie populację nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką. Liczebność tej populacji wyznaczono na podstawie wskaźników zapadalności na padaczkę. Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką w Polsce została oszacowana na podstawie danych o zapadalności opublikowanych w Raplocie Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii (wskaźnik zachorowalności w populacji dorosłych) oraz wyników zaprezentowanych w pracy Czapiński 2006 (ogólny wskaźnik zachorowalności). Ponieważ w obu publikacjach podano tylko zakresy zapadalności, na potrzeby niniejszej analizy przyjęto założenie, że średnia zapadalność na padaczkę w Polsce jest równa średniej ze średnich dwóch zakresów (47,5 / 100 tys. ludności).

Rozpatrywano następujące scenariusze wielkości analizowanej populacji na podstawie [REDACTED]

•scenariusz średni – [REDACTED]

■scenariusz minimalny – [REDACTED]

■scenariusz maksymalny [REDACTED]

Populację ludności w Polsce w wieku co najmniej 16 lat oszacowano na [REDACTED]. Uwzględniając opisane powyżej wskaźniki zachorowalności średnią wielkość populacji pacjentów, którzy zachorują na padaczkę w danym roku oszacowano na [REDACTED].

Przy założeniu, że napady częściowe występują u 70% chorych, oszacowano, że rocznie średnio u [REDACTED] pacjentów zostanie zdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi. Jest to zarazem populacja pacjentów, którzy rozpoczną terapię w każdym kolejnym roku. Dlatego populacją docelową w analizie jest [REDACTED] pacjentów w roku [REDACTED] oraz dwukrotnie większa populacja – [REDACTED] chorych w [REDACTED] roku ([REDACTED] pacjentów nowo zdiagnozowanych w roku [REDACTED] oraz [REDACTED] chorych, którzy kontynuują terapię rozpoczętą w [REDACTED] roku) (w analizie wpływu na budżet nie uwzględniano wskaźników śmiertelności).

Na podstawie sprzedaży dawek DDD leków refundowanych we wskazaniu padaczka ustalono udział w sprzedaży dawek DDD poszczególnych substancji czynnych.

Udział w sprzedaży preparatów karbamazepiny oraz walproinianu wynosił odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w całości rynku sprzedaży dawek DDD w roku 2011. Należy zwrócić uwagę na znaczący wzrost udziału preparatów walproinianu w latach 2008-2011 z [REDACTED] przy jednoczesnym spadku udziału karbamazepiny z [REDACTED]. Systematycznie też maleje udział pozostałych substancji czynnych w rynku DDD we wskazaniu padaczka z [REDACTED]. Prognozy sprzedaży dla rynku preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki dokonano na podstawie sprzedaży dawek DDD w latach 2008-2011. Wyznaczono prognozę sprzedaży dla całego rynku sprzedaży DDD, preparatów karbamazepiny oraz walproinianu. Na potrzeby analizy pozostałą część rynku potraktowano jako jedną grupę.

Tabela 27. Prognoza sprzedaży DDD i udziału w rynku w latach [REDACTED]4 na podstawie sprzedaży dawek DDD w latach 2008- 2011

Kolejny rok	[REDACTED]	[REDACTED]
CBZ	[REDACTED]	[REDACTED]
VPA	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty	Średnia	CI-	CI+
Diagnostyka	██████	██████	██████
Koszt leczenia pacjenta z SF	██████	██████	██████
Koszt leczenia pacjenta z NSF	██████	██████	██████
Koszt leczenia pacjenta z NR	██████	██████	██████

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia założono, iż nowo zdiagnozowani pacjenci z padaczką z napadami częściowymi mogą być leczeni wyłącznie karbamazepiną lub (po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji) lewetyracetamem. Dodatkowo brak danych o udziale w rynku lewetyracetamu stosowanego w podgrupie pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką (dostępny jest wyłącznie ogólny udział w rynku dla poszczególnych leków) oraz dane dotyczące udziału dla poszczególnych preparatów we wskazaniu padaczka lekooporna.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	
--	-----	--

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	ok. 260 tys. (brak jednoznacznych danych)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	brak jednoznacznych danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	brak jednoznacznych danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak refundacji LEV we wskazaniu padaczka) wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem padaczki wynosić będą około ██████████ zł w ██████ roku i blisko ██████████ w roku ██████. Oszacowano, że rozszerzenie refundacyjnych wskazań do stosowania ocenianej technologii medycznej o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie ██████████

██████████. Po podjęciu decyzji o współfinansowaniu lewetyracetamu ze środków publicznych we wskazaniu padaczka wydatki pacjenta ██████████ w porównaniu do obecnej sytuacji, gdy lek ten nie jest refundowany w tym wskazaniu.

Tabela 32. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariacie aktualnym

Płatnik	Kategoria	██████████	██████████
	██	██████████	██████████
NFZ	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
Pacjent	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
Płatnik (NFZ + pacjent)	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

Tabela 33. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariacie analizowanym

Płatnik	Kategoria		
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 34. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria		
NFZ			

Płatnik	Kategoria	2014	2015
Pacjent	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
Płatnik (NFZ + pacjent)	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak refundacji LEV we wskazaniu padaczka) wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem padaczki wynosić będą blisko 0 zł w 2014 roku i ponad 0 zł w roku 2015. Oszacowano, że rozszerzenie refundacyjnych wskazań do stosowania ocenianej technologii medycznej o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie zwiększeniem wydatków płatnika publicznego 0 zł w roku 2014 i zwiększeniem tych wydatków o 0 zł w roku 2015. Po podjęciu decyzji o współfinansowaniu lewetiracetamu ze środków publicznych we wskazaniu padaczka wydatki pacjenta będą 0, gdy lek ten nie jest refundowany w tym wskazaniu.

Tabela 35. Scenariusz minimalny – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2014	2015
NFZ	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
Pacjent	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
Płatnik (NFZ + pacjent)	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak refundacji LEV we wskazaniu padaczka) wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem padaczki wynosić będą około 0 zł w 2014 roku i ponad 0 zł w roku 2015. Oszacowano, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych do stosowania ocenianej technologii medycznej o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie zwiększeniem wydatków płatnika

publicznego o ponad [redacted] zł w roku [redacted] i zwiększeniem tych wydatków o blisko [redacted] zł w roku [redacted].
[redacted]. Po podjęciu decyzji o współfinansowaniu lewetyracetamu ze środków publicznych we wskazaniu padaczka wydatki pacjenta będą [redacted], gdy lek ten nie jest refundowany w tym wskazaniu. Ocenia się, że analizowany scenariusz jest najmniej prawdopodobny spośród analizowanych wariantów.

Tabela 36. Scenariusz maksymalny – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	[redacted]	[redacted]
NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Płatnik (NFZ + pacjent)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundowaniu lewetyracetamu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu padaczka skutkować będzie w zależności od przyjętego scenariusza [redacted].

W przypadku scenariusza maksymalnego [redacted].

Wydatki pacjenta na leki we wszystkich przyjętych scenariuszach oraz wariantach ocenianych w analizie wrażliwości [redacted] po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji ocenianej interwencji w porównaniu do obecnej sytuacji.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego wynikającemu z analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla lewetyracetamu (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania to [REDACTED]

Ocenia się, iż powyżej wymienione [REDACTED]

Przewiduje się, iż [REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o [REDACTED]

[REDACTED] i część z tej kwoty będzie mógł przeznaczyć na refundację lewetyracetamu w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania.

Tabela 37. Oszacowania analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	[REDACTED]	[REDACTED]
Wzrost wydatków na podstawie BIA (scenariusz pesymistyczny)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielkość uwolnionych środków - rozwiązania AR	[REDACTED]	[REDACTED]
Bilans	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wie ka Brytania 2012	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu (rekomendacja)	Nie należy rekomendować. Lewetyracetam nie jest opłacalny wg kosztów z czerwca 2011 r. Należy stosować lewetyracetamem, okskarbazepina lub walproinianu sodu (pod warunkiem, że koszt nabycia lewetyracetamu spadnie do co najmniej 50% kosztów z czerwca

	wydana na podstawie opublikowanych przez NICE wytycznych w 2012 r.)	2011 - wartość podana w Taryfie Leków National Health Service dla Anglii i Walii), jeśli karbamazepina i lamotrygina są nieodpowiednie lub nie są tolerowane.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2008	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu	Levetiracetam jest rekomendowany na podstawie analizy minimalizacji kosztów lamotryginy i lewetyracetamu w tak samo skutecznych dawkach – 2887 mg dla lewetyracetamu i 296 mg dla lamotryginy. (W 2010 r. zmiana poziomu finansowania).
Scottish Medicines Consortium (SMC), Wie ka Brytania, 2007	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu	Levetiracetam nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland w monoterapii w leczeniu napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Wykazano, że lewetyracetam nie jest gorszy od karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, która jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku dla padaczki z napadami częściowymi. Jednak uzasadnienie producenta dotyczące kosztów leczenia w stosunku do swoich korzyści zdrowotnych nie była wystarczająca do uzyskania akceptacji przez SMC, ponadto producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.
Haute Autorité Santé (HAS), Francja, 2009	Lewetyracetam 250 mg, 500 mg, 1000 mg tabletki powlekane 100 mg / ml zawiesina doustna: 100 mg / ml, roztwór rozcieńczony do infuzji	Rada Przejrzystości zaleca włączenie levetiracetamu na listę leków refundowanych przez National Insurance oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i różnych służbach publicznych.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Levetiracetamu (lewetyracetam) w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnym uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2009	+			
	Wielka Brytania	NICE, 2012			+	<i>Koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2012 r., aby lewetyracetam mógł być lekiem drugiego rzutu</i>
	Australia	PBAC, 2008	+			
	Wielka Brytania	SMC, 2007			+	

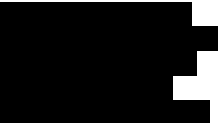

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę - brak w sprzedaży.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Levetiracetam GSK (lewetyracetam) w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Levetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym od ponad 10 lat (został zarejestrowany w 1999 r.) Lek ten, charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością kliniczną i dobrym profilem bezpieczeństwa. Zgodnie z charakterystyką, lek może być stosowany w napadach częściowych, oraz w napadach wtórnie uogólnionych. Levetiracetam w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi ma odmienny, unikalny mechanizm działania. Levetiracetam nie jest metabolizowany przez układ cytochromów p450, dlatego ryzyko interakcji z innymi lekami jest stosunkowo niskie. Istotne znaczenie ma również fakt, że w porównaniu z innymi lekami jak wykazują ostatnie badania ma niskie ryzyko teratogenności. Od 2004 roku jest uznawany przez ekspertów jako lek I-go rzutu do leczenia napadów częściowych lub częściowych z wtórnym uogólnieniem. Również eksperci z NICE wpisali levetiracetam do grupy leków I-go rzutu.</p>	<p>Nie ma żadnych danych merytorycznych, które mogłyby być podstawą negatywnej opinii.</p>	<p>Zdecydowanie popieram finansowanie levetiracetamu GSK jako stosowanego w monoterapii, u chorych z nowo rozpoznaną padaczką, czyli jako leku I-szego rzutu. Levetiracetam jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. W Polsce, od lat, grupa leków I-szego rzutu nie została zmodyfikowana pomimo zaleceń międzynarodowych grup ekspertów oraz opinii NICE. Sytuacja ta uniemożliwia leczenie zgodne z współczesnymi zasadami. W chwili obecnej w naszym kraju do leków I rzutu zalicza się 3 produkty lecznicze: karbamazepinę (CBZ), kwas walproinowy (VPA) oraz fenytoinę (PHT). Wszystkie 3 leki są metabolizowane przez układ cytochromów p-450, mają również wysoki wskaźnik wiązania z białkami surowicy. Ponadto PHT praktycznie jest nie stosowana w Polsce ze względu na duże ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych. Pozostałe 2 leki to stanowczo za mało, żeby móc leczyć pacjenta z padaczką dobierając odpowiedni lek pod kątem rodzaju napadów z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka wystąpienia interakcji oraz objawów niepożądanych. Należy również podkreślić, że w porównaniu z CBZ i VPA levetiracetam ma odmienny mechanizm działania, co stwarza szersze możliwości terapii. Levetiracetam GSK jest lekiem generycznym, a więc tańszym od oryginalnego produktu leczniczego, co uwzględniając sytuację finansową, powinno również być argumentem przemawiającym za wprowadzeniem go do grupy leków I-szego rzutu, zwłaszcza, że w chwili obecnej lekarze po niepowodzeniu leczenia CBZ lub VPA bardzo szybko próbują stosować inne leki, często w politerapii, co często daje negatywne skutki, podnosząc jednocześnie koszty leczenia.</p>
	<p>Zgodnie z rekomendacjami NICE (aktualnie opracowywane) Levetiracetam spełnia wymogi aby uznać go jako lek pierwszego rzutu w terapii noworozpoznanej padaczki ogniskowej u dorosłych.</p>	<p>-</p>	<p>Korzyści ekonomiczne wynikające z terapii u pacjentów z padaczką przewyższają koszty wynikające z jednostkowej ceny leku.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 250 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945139

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 500 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945221

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 750 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945306

Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabletki powlekane; 1000 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945405

we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie. Deklarowany poziom odpłatności to ryczałt.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów.

Alternatywne technologie medyczne

Lekami stanowiącymi alternatywę dla Levetiracetam GSK są przede wszystkim karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramata, octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, zonisamid. Podmiot odpowiedzialny za komparatory dla przedmiotowej technologii uznał: karbamazepinę oraz walproinianu.

Skuteczność kliniczna

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 3 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 3 doniesieniach naukowych (Brodie 2007, KOMET, Cho 2011), 5 przeglądów systematycznych i raportów HTA dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa lewetiracetamu w leczeniu padaczki (opisanych w 7 doniesieniach naukowych), oraz 50 doniesień naukowych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa. Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie KOMET.

Wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne to prace, w których oceniano lewetiracetam względem karbamazepiny. W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy skuteczności, w którym porównywano by lewetiracetam z walproinianem.

Uzyskano następujące wyniki istotne statystycznie:

- brak napadów padaczkowych przez okres 12 miesięcy pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny;
- karbamazepina względem lewetiracetamu istotnie zwiększa prawdopodobieństwo braku napadów padaczkowych w okresie 12 miesięcy;
- ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 12 miesięcy było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej lewetiracetamem;
- lewetiracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy;
- lewetiracetam w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 6-12 miesięcy;
- w odniesieniu do punktu końcowego czas do pierwszego napadu padaczkowego uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny;
- nasilenie lęku mierzone w skali HAS było istotnie statystycznie wyższe w grupie karbamazepiny. W obydwu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji (skala BDI) oraz istotną statystycznie redukcję nasilenia napadów padaczkowych (skala NHS3), a także istotny statystycznie spadek nasilenia lęku (skala HAS) po 4-6 tygodniach leczenia. Obliczenia przeprowadzane na potrzeby pracy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy

lewetyracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Bezpieczeństwo stosowania

Bardzo często występujące działania niepożądane to: senność oraz astenia/zmęczenie. Często występujące działania niepożądane to: infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie ruchowe, depresja, chwiejność emocjonalna lub zmiany nastroju, wrogość lub agresywność, bezsenność, nerwowość lub drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkineza, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, podwójne widzenie, zamglone widzenie, zawroty głowy, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd, ból mięśniowy, przypadkowe urazy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że ICUR obliczony z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla lewetyracetamu wynosi [REDAKTOWANO] za uzyskanie 1 dodatkowego QALY, natomiast z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (NFZ+pacjent) wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] przedstawionych wyników w części narracyjnej opracowania wnioskodawca zamieścił informację, [REDAKTOWANO]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundowaniu lewetyracetamu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu padaczka skutkować będzie w zależności od przyjętego scenariusza [REDAKTOWANO]

W przypadku scenariusza maksymalnego [REDAKTOWANO]

Wydatki pacjenta na leki we wszystkich przyjętych scenariuszach oraz wariantach ocenianych w analizie wrażliwości [REDAKTOWANO] po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji ocenianej interwencji w porównaniu do obecnej sytuacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla przedmiotowej technologii i wskazania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych. Odnaleziono 2 pozytywne i 2 negatywne rekomendacje finansowe. Agencja NICE negatywną rekomendację wytłumaczyła tym, iż Koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2012 r., aby lewetyracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

	Levetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0
	Levetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie – przegląd systematyczny; Analiza kliniczna, Wersja 1.0
	Levetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0
	Levetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0
	Levetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0;
	Levetiracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Aneks - Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0;
Epileptic Society 2011	Margaret j. Jackson; Starting antiepileptic drug treatment; Department of Neurology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, Chapter 26
ILAE 2006	Tracy Glauser, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, David Chadwick, Carlos Guerreiro, Reetta Kalviainen, Richard Mattson, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson; Original Research ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes; Epilepsia, 47(7):1094–1120, 2006 Blackwell Publishing, Inc.
NGC 2012	Pharmacological update if the Clinical Guideline 20; The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; January 2012
NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence ; the epilepsies; the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; NICE clinical guideline 137; January 2012
SIGN 2003	Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults; A national clinical guideline; April 2003
HAS 2009	Transparency committee; Opinion 28 February 2007; KEPPRA 250 mg film-coated scored tablets Box of 60 tablets (CIP: 356 013-6); KEPPRA 500 mg film-coated scored tablets Box of 60 tablets (CIP: 356 016-5); KEPPRA 1,000 mg film-coated scored tablets Box of 60 tablets (CIP: 356 022-5); KEPPRA 100 mg/ml drinkable suspension 1 300-ml vial (CIP: 370 238-1); KEPPRA 100 mg/ml solution to be diluted for infusion Box of 10 vials (CIP: 375 893-8)
PBAC 2008	November 2008 PBAC OUTCOMES – Positive Recommendations
PBAC 2010	MARCH 2010 PBAC MEETING OUTCOMES - Positive recommendations
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium; levetiracetam 250, 500, 750 and 1000mg tablets and levetiracetam oral solution 100mg/ml (Keppra®) No. (397/07); 10 August 2007
Szczeklik 2011	Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
Rowland 2008	L. P. Rowland, Redakcja wydania drugiego polskiego H. Kwieciński, A. M. Kamińska, Neurologia Merritta, Tom 3, Wrocław 2008

Korespondencja

1.	Korespondencja z MZ: MZ-PLR-460-16321-44/JM/12; AOTM-DS-4350-2(3)/2012; MZ-PLR-4642-16888-3/BR/2012; MZ-PLR-460-16321-58/JM/12; pismo z dnia 18.10.2012 r., AOTM-DS-4350-2(15)/2012, MZ-PLA-460-13099-114/BRB/12; AOTM-DS-4350-2(20)/2012; MZ-PLR-4642-16888-4/BR/12; AOTM-DS-4350-2(25)/2012; MZ-PLR-4642-16888-6/BR/12 (10.12.12r.); MZ-PLR-4642-16888-6/BR/12 (12.12.12 r.); MZ-PLR-4642-16888-10/BR/12; MZ-PLR-460-14444-29/GB/13; e-mail z dnia 08.01.2013 r.
2.	Korespondencja z firmą GSK: pisma z dnia 17.10.2012 r., 09.11.2012 r., 14.11.2012 r., 19.11.2012 r., 28.11.2012 r.,
3.	Opinia 21.11.2012 r.
4.	Opinia 20.11.2012 r.

14. Załączniki

Załącznik 1. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0; [REDACTED]

Załącznik 2. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie – przegląd systematyczny; Analiza kliniczna, Wersja 1.0; [REDACTED]

Załącznik 3. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0; [REDACTED]

Załącznik 4. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0; [REDACTED]

Załącznik 5. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0; [REDACTED]

Załącznik 6. Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w leczeniu padaczki w I rzucie; Aneks - Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0; [REDACTED]

Załącznik 7. Niezgodności (przedstawione przez AOTM) przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego.

15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych	11
Tabela 2. Epidemiologia w opinii ekspertów klinicznych (warunki polskie).....	14
Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg International League Against Epilepsy	14
Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych	17
Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	17
Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką ...	20
Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	21
Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu	21
Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru	28
Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną preparatu levetiracetamu GSK w leczeniu padaczki w I rzucie	29
Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania LEV vs CBZ (12 mies. okres interwencji).....	37
Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania LEV vs CBZ (12 mies. okres interwencji).....	37
Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności (analiza ITT).....	38
Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - jakość życia związana ze zdrowiem dla porównania LEV vs CBZ – wyniki badania Cho 2011.....	38
Tabela 19. Działania niepożądane dla porównania LEV vs CBZ.....	39
Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne	42
Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.....	47
Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	49
Tabela 23. Wyniki efektywności praktycznej w [REDACTED] horyzoncie czasowym	51
Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania Levetiracetamu GSK z karbamazepiną w [REDACTED] horyzoncie czasowym.....	51
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów – użyteczności	51
Tabela 26. [REDACTED].....	52
Tabela 27. Prognoza sprzedaży DDD i udziału w rynku w latach [REDACTED] 4 na podstawie sprzedaży dawek DDD w latach 2008- 2011.....	54
Tabela 28. Koszt analizowanych terapii na podstawie wyników analizy ekonomicznej.....	55
Tabela 29. Koszt diagnostyki i leczenia pacjenta z padaczką na podstawie analizy ekonomicznej.....	55
Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.....	56
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.....	57
Tabela 32. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariacie aktualnym	57

Tabela 33. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariacie analizowanym.....	58
Tabela 34. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki inkrementalne	58
Tabela 35. Scenariusz minimalny – wydatki inkrementalne	59
Tabela 36. Scenariusz maksymalny – wydatki inkrementalne	60
Tabela 37. Oszacowania analizy racjonalizacyjnej	61
Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne	61
Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Levetiracetamu (lewetyracetam) w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką	62
Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Levetiracetam GSK (lewetyracetam) w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką	64

16. Spis ilustracji

Rysunek 1. Schemat modelu	46
---------------------------------	----