



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 7/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam GSK
(lewetyracetam) (kod EAN: 5909990945139) we wskazaniu:
leczenie padaczki w I rzucie

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam GSK (lewetyracetam), tabl. powlekane; 250 mg; 50 tab., we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie.

Uzasadnienie

Skuteczność lewetyracetamu i jakość życia są porównywalne z karbamazepiną. Koszty leczenia lewetyracetamem są wyższe niż obecnie stosowanych leków refundowanych stosowanych we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam GSK we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej (166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne), następujących dawek i opakowań:

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

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam GSK (levetiracetam); tabl. powlekane; 250 mg; 50 tab.; kod EAN: 5909990945139.

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Levetiracetam GSK (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14) zawiera substancję czynną lewetiracetam (LEV). Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania in vitro wykazały, że lewetiracetam wpływa na stężenie Ca²⁺ 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 lewetiracetam wiąże się z określonym miejscem 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 lewetiracetam u 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 lewetiracetam u z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Alternatywne technologie medyczne

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

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 lewetyracetamu w leczeniu padaczki (opisanych w 7 doniesieniach naukowych) oraz 50 doniesień naukowych włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa.

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.

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 pacjentów 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 pacjentów 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 (ang. *Hospital Anxiety Scale*, skala stopnia nasilenia depresji i lęku) 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.

Skuteczność praktyczna

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie kliniczne KOMET, którego wyniki zostały uwzględnione w punkcie *Skuteczność kliniczna*.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego do działań niepożądanych występujących bardzo często u pacjentów stosujących lewetyracetam zalicza się: 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatów Levetiracetam GSK w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL Levetiracetam GSK w horyzoncie czasowym od początku [REDAKTOWANE].

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 [REDAKTOWANE]

W przypadku scenariusza maksymalnego [REDAKTOWANE]

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

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

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 polega na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ocenia się, iż powyżej wymienione [REDAKTOWANE]

Przewiduje się, iż

W przypadku podjęcia decyzji o

i część z tej kwoty będzie mógł przeznaczyć na refundację lewetyracetamu.

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.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr DS-4350-2/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Levetiracetam GSK (lewetyracetam) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie”, 10 stycznia 2013 r.