



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 117/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879106) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879106) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.*

**Uzasadnienie**

*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.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. 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 Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281



- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106.

### **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 Teva (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  $Ca^{2+}$  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 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.

Produkt Levetiracetam Teva jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (wnioskowane wskazanie). Jako terapia wspomagająca jest wskazany:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, 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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Lekami stanowiącymi alternatywę dla Levetiracetam Teva są przede wszystkim karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramát, octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, zonisamid.

### **Skuteczność kliniczna**



### **Skuteczność praktyczna**



### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Levetiracetam Teva bardzo często występujące działania niepożądane preparatu to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, bóle głowy.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce lewetiracetamu (Levetiracetam Teva) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku powyżej 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Doboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę kliniczną, w której odnaleziono badania pozwalające na porównanie terapii LEV z CBZ, CBZ-CR, VP-ER, (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu. Na podstawie wyników analizy klinicznej założono, że pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi nie występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie, w związku z czym do oceny opłacalności LEV zastosowano technikę minimalizacji kosztów w [redacted] horyzoncie czasowym. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla LEV i wyżej wymienionych komparatorów (wyniki zamieszczone w analizie weryfikacyjnej).

W wyniku przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów określono, że terapia z zastosowaniem LEV jest droższa od wszystkich komparatorów branych pod uwagę w analizie ekonomicznej.

W przypadku porównania opłacalności stosowania LEV względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w perspektywie płatnika publicznego wystąpią koszty inkrementalne wynoszące [redacted] (podano zakres odpowiednio dla opakowań leku generujących najmniejszy i największy inkrementalny koszt zastąpienia poszczególnych terapii opcjonalnych), a w perspektywie wspólnej wynoszące [redacted]. Dla porównania LEV z CBZ-CR koszty te wynosić będą od [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej. Zastąpienie terapii VP-ER przez LEV wygeneruje dodatkowe koszty wynoszące od [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej, a w przypadku zastąpienia terapii (VP+VPA)-ER przez LEV koszty te wynosić będą od [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej. Przyjęty [redacted] horyzont czasowy oraz błąd w oszacowaniu kosztów monitorowania leczenia budzą zastrzeżenia co do wiarygodności analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Wyniki analiz wrażliwości wykazały, że niepewność parametrów nie wpływa na ocenę opłacalności.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie wpływu na budżet rozważono dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której Levetiracetam Teva nie jest refundowany w omawianym wskazaniu. Chorzy otrzymują karbamazepinę oraz kwas walproinowy i jego sole. W scenariuszu „nowym” przyjęto sytuację, w której Levetiracetam Teva w omawianym wskazaniu finansowany będzie z budżetu płatnika publicznego.

Zdaniem wnioskodawcy, w przypadku realizacji scenariusza „nowego” w perspektywie poszerzonej wystąpi wzrost kosztów na leczenie chorych w rozważanym stanie klinicznym względem scenariusza „istniejącego” równy w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014, oraz [redacted] w roku 2015. W perspektywie płatnika publicznego wzrost wydatków związany z realizacją scenariusza „nowego” zamiast scenariusza „istniejącego” wynosić będzie [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014, oraz [redacted] w roku 2015. Jednocześnie realizacja scenariusza „nowego” zamiast scenariusza „istniejącego” spowoduje oszczędności w perspektywie pacjenta równe [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz o [redacted] w roku 2015.

[redacted]

[redacted]

[redacted] pokrywać wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Levetiracetam Teva w omawianym wskazaniu oraz wygenerować dodatkowe oszczędności dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

### **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 lewetiracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

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

.....

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **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 DS-4350-1/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (levetiracetamum, Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”, 2 listopada 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Przedstawiono stanowisko eksperckie na posiedzeniu w dniu 12.11.2012 r.