



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 11/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.  
w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin  
(lamotryginum) (kod EAN: 5909990354818) we wskazaniu:  
leczenie padaczki w I rzucie

*Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lamitrin (lamotryginum) tabletki 25 mg; 30 tab., we wskazaniu leczenie padaczki w pierwszym rzucie, w obrębie istniejącej grupy limitowej, przy ryczałtowym poziomie odpłatności.*

**Uzasadnienie**

*Skuteczność lamotryginy jest porównywalna z lekami pierwszego rzutu: karbamazepiną i walproinianem, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa i niższych kosztach leczenia.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lamitrin 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 całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, za odpłatnością ryczałtową, w ramach odrębnej grupy limitowej, następujących dawek i opakowań:

- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 25 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990354818,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 50 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346219,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346318,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 60 tab; kod EAN: 5909990346325,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/rozgryzania i żucia; 5 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787111,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/rozgryzania i żucia; 25 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787210,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/rozgryzania i żucia; 100 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787319

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Lamitrin (lamotryginum); tabletki 25 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990354818.

**Problem zdrowotny**

Padaczka to występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę. Terminem „padaczka” określa się bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo różnorodnym patomechanizmie.



Można przyjąć, że w Polsce częstość występowania padaczki wynosi ok. 1 proc. ogólnej populacji; oznacza to, że mamy ok. 400 tys. chorych na padaczkę. Jeżeli jednak uwzględnimy wystąpienie przynajmniej jednego napadu w ciągu całego życia człowieka to liczby te wzrastają do 5 proc., co oznacza, że w Polsce 2 mln ludzi miało bądź będzie miało jeden napad padaczkowy. Po wystąpieniu jednego napadu nigdy nie ma pewności czy się on powtórzy. Natomiast zawsze jest pewne, że taki napad trzeba diagnozować. W Polsce każdego roku przybywa od 20 do 28 tys. nowych zachorowań.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkty lecznicze Lamitrin oraz Lamitrin S (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, inne leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N 03 AX 09) zawierają substancję czynną lamotryginę (LTG). Wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanym napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutamianu. Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów w Polsce, w monoterapii padaczki zarejestrowane są następujące leki: CBZ (karbamazepina), VPA (walproinian sodu), PHT (fenytoina), lamotrygina (LTG), okskarbazepina (Oxy-CBZ), topiramet (TPM), przy czym CBZ stosowana jest u ok. 30% chorych, VPA u 30%, LTG u 15%, Oxy-CBZ u 7%, TPM u 8%, LEV u 8%-10%, PHT u 1%. Ponadto, według innej opinii eksperckiej, oprócz leków wymienionych powyżej, w leczeniu padaczki w Polsce stosuje się również: PB (fenobarbital), FBM (felbamat), VIM (lakoamid), GBP (gabapentyna), PRY (prymidon), ZON (zonizamid) oraz LEV (lewetyracetam).

Podmiot odpowiedzialny za komparatory dla przedmiotowej technologii uznał karbamazepinę oraz walproinian sodu. Wybór ten uznano za zasadny.

### **Skuteczność kliniczna**

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 13 badań z randomizacją, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii lamotryginą względem karbamazepiny u pacjentów z padaczką (2001 chorych leczonych lamotryginą i 1506 leczonych karbamazepiną), natomiast w 9 randomizowanych badaniach klinicznych porównywano efektywność monoterapii lamotryginy oraz walproinianu (837 chorych leczonych lamotryginą i 790 leczonych walproinianem). Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy to poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, których wiarygodność została oceniona w skali Jadad. Wiarygodność badań porównujących lamotryginę z karbamazepiną została oceniona jako stosunkowo niska, a z walproinianem jako umiarkowana. W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy często różnie definiowano główny punkt końcowy. Ponadto, nie odnaleziono badań dotyczących polskiej populacji.

Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny badań pierwotnych wykazał brak różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną następujących punktach końcowych: brak napadów padaczkowych i co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych. W grupie lamotryginy wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności. W grupie lamotryginy stwierdzono natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz istotnie statystycznie niższe ryzyko niepowodzenia leczenia (utrata z badania z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych) oraz istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo ukończenia badania. Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wynika również, że lamotrygina i karbamazepina nie różnią się pod względem wpływu na jakość życia.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych porównujących lamotryginę z walproinianem wykazał brak statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi lekami pod względem: braku napadów padaczkowych i co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych. Nieistotne statystycznie było również ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności, ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz prawdopodobieństwo ukończenia badania. Natomiast w grupie chorych

leczonych lamotryginą było istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie walproinianu. Zaobserwowano, że lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem. W podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi, w której walproinian stanowi leczenie z wyboru wykazano, że walproinian zwiększa prawdopodobieństwo pozostania wolnym od napadów, zmniejsza ryzyko utraty z powodu braku skuteczności oraz niepowodzenia leczenia. W podgrupie tej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Lamotrygina i karbamazepina nie różnią się pod względem wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, natomiast lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Podsumowując, na podstawie włączonych przeglądów systematycznych oraz przeglądu systematycznego wnioskodawcy można stwierdzić, że lamotrygina to lek o porównywalnej skuteczności zarówno w stosunku do karbamazepiny, jak i walproinianu.

### **Skuteczność praktyczna**

Jedno randomizowane badanie kliniczne (SANAD) było ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej leków, gdy w pozostałych pracach oceniano efektywność eksperymentalną. Badanie SANAD cechowało się największą próbą kliniczną i najdłuższym okresem obserwacji. W analizie wnioskodawcy oceniono, iż dla większości punktów końcowych stopień zgodności wyników badania SANAD (efektywności praktycznej) i wyników pozostałych prac (efektywności eksperymentalnej) jest wysoki. Można więc stwierdzić, że skuteczność praktyczna lamotryginy jest porównywalna do skuteczności klinicznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Lamotryginę należy uznać za lek bezpieczny i dobrze tolerowany. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że lamotrygina i karbamazepina charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa (choć w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych ogółem jest niższe w porównaniu do grupy karbamazepiny), natomiast profil bezpieczeństwa lamotryginy jest korzystniejszy niż walproinianu. Wnioski z analizy wnioskodawcy opierają się na dużej liczbie badań pierwotnych zarówno w porównaniu lamotryginy jak i walproinianu.

Jednym z bardzo często występujących działań niepożądanych u pacjentów stosujących lamotryginę jest wysypka skórna. Występuje ona najczęściej 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia i zazwyczaj ma łagodne nasilenie oraz samoistnie ustępuje. Jej ryzyko jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Ponadto, według Charakterystyki Produktu Leczniczego do działań niepożądanych występujących bardzo często lub często zalicza się również: ból głowy, senność, ataksję, zawroty głowy, agresję, drażliwość, drżenie, bezsenność, oczopląs, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty, biegunkę, zmęczenie. Natomiast działania niepożądane występujące niezbyt często to: ataksja, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.

Co więcej, FDA i EMA donoszą o ryzyku aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanym ze stosowaniem lamotryginy (u większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu leczenia lamotryginą). FDA i EMA odnotowały 44 przypadki takich zachorowań. Ponadto, w 2006 r. FDA wydało również ostrzeżenie dotyczące stosowania lamotryginy u kobiet w ciąży, wskazując na ryzyko wad rozwojowych na podstawie wyników badań, które sugerowały możliwy związek między ekspozycją na działanie lamotryginy w pierwszym trymestrze ciąży a ryzykiem rozszczepu wargi lub podniebienia.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy jest porównanie lamotryginy z aktualną praktyką medyczną pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w monoterapii padaczki oraz ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów Lamitrin.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) w Polsce w [REDACTED]. Jako komparatory przyjęto karbamazepinę oraz walproinian sodu. Wyniki przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wskazują, iż:

- Koszty stosowania lamotryginy są [REDACTED] koszty leczenia karbamazepiną i walproinianem:
  - całkowity koszt refundacji w grupie pacjentów rozpoczynających terapię lamotryginą wynosi średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie [REDACTED], natomiast dla karbamazepiny odpowiednio [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta, zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu jest [REDACTED] w horyzoncie [REDACTED].
  - całkowity koszt refundacji w grupie pacjentów rozpoczynających terapię lamotryginą wynosi średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie [REDACTED], natomiast dla walproinianu odpowiednio [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta średni zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem walproinianu w analizowanym wskazaniu jest [REDACTED] w horyzoncie [REDACTED].
- Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej lamotrygina jest technologią [REDACTED]:
  - [REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem karbamazepiny zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie [REDACTED]
  - [REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem walproinianu zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie [REDACTED]

Jako, że w analizie ekonomicznej wykazano, iż lamotrygina [REDACTED] [REDACTED] (LTG vs CBZ) [REDACTED] (LTG vs VPA). Wartości cen przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 1.** Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin – LTG vs CBZ

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin 25/30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin 50/30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin 100/30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin 100/60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin S 5/30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin S 25/30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lamitrin S 100/30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 2. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin – LTG vs VPA

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto			
Lamitrin 25/30				
Lamitrin 50/30				
Lamitrin 100/30				
Lamitrin 100/60				
Lamitrin S 5/30				
Lamitrin S 25/30				
Lamitrin S 100/30				

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków związanych z podjęciem decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatu Lamitrin (lamotrygina) w leczeniu padaczki w I rzucie zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamitrin w horyzoncie czasowym [REDACTED].

Według najbardziej prawdopodobnego scenariusza przedstawionego przez Podmiot Odpowiedzialny w przypadku objęcia refundacją LTG w leczeniu padaczki w I rzucie, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] mają pojawić się również w przypadku przyjęcia [REDACTED]

[REDACTED]

### Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną wydaną przez HAS w 2010 r., rekomendację pozytywną, aczkolwiek dotyczyła ona tylko leczenia napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży. Ponadto,

odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną, rekomendację negatywną, którą PBAC wydało w 2005 r.

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 AOTM- [redacted] /2012, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lamitrin (lamotryginum) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie”, 11 stycznia 2013 r.