



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 183/2013 z dnia 9 września 2013 r.
w sprawie oceny leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu
monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych
wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat
z nowo rozpoznaną padaczką

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vetira (levetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Lek powinien być dostępny na receptę, w ramach grupy limitowej leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne. Lek powinien być dostępny z odpłatnością [redacted].

Uzasadnienie

Obecnie levetiracetam w tabletkach znajduje się na liście leków refundowanych we wskazaniach padaczka, padaczka lekooporna. Brak refundacji postaci w płynie poważnie ogranicza możliwość stosowania leku u osób, które nie są w stanie przyjmować tabletek.

Koszty leczenia levetiracetamem są kilkakrotnie wyższe od terapii obecnie stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, przy podobnej skuteczności klinicznej, dlatego zdaniem Rady Przejrzystości, cena leku Vetira powinna ulec znacznemu obniżeniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vetira (levetiracetam) 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 dostępnego za odpłatnością ryczałtową, we wskazaniu określonym wskazaniem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej „166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – levetiracetam – płynne postacie farmaceutyczne” produktu leczniczego Vetira (levetiracetam) roztwór doustny, 100 mg/ml, 1 butelka po 300 ml+strzykawka o poj. 10 ml.

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 uwzględni się 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Vetira (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14) zawiera substancję czynną lewetiracetam. 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 Ca²⁺ typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca²⁺ 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 lewetiracetamu 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 lewetiracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla lewetiracetamu (Vetira, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w analizie wnioskodawcy wskazano: lamotryginę, karbamazepinę (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu). Wybór komparatorów został uznany za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Vetira (lewetiracetam, roztwór doustny) stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do: karbamazepiny (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego (o standardowym uwalnianiu), walproinianu sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotryginy.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą) z zastosowaniem lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. W związku z tym, w analizie wnioskodawcy dowiedziono biorównoważności lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek (badanie Coupez 2003, 2004), a następnie porównano lewetiracetam (w postaci tabletek) z karbamazepiną i lamotryginą (w postaci tabletek). Takie postępowanie zostało uznane za zasadne.

Bazując na wynikach powyższego badania, w opracowaniu wnioskodawcy uwzględniono 6 randomizowanych badań klinicznych i 1 nierandomizowane badanie z zastosowaniem lewetiracetamu w formie tabletek względem karbamazepiny o standardowym lub kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu w postaci tabletek oraz 2 randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem lewetiracetamu w formie tabletek względem lamotryginy w postaci tabletek.

Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących lewetiracetam z kwasem walproinowym, walproinianem sodu oraz kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu. Próba pośredniego porównania wymienionych interwencji przez wspólny komparator również zakończyła się niepowodzeniem. Wnioskodawca odnalazł 2 randomizowane badania, w których kwas walproinowy z walproinianem sodu porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu, jednakże nie zdecydował się na przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na istotną heterogeniczność uwzględnionych badań.

W badaniach NCT00438451, Guido 2007 lewetiracetam okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy od karbamazepiny w następujących punktach końcowych: ukończenie leczenia i udziału w badaniu, kontynuacja leczenia, rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem). Jednak w badaniach Trinka 2012 oraz Brodie 2007 odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w grupie lewetiracetamu.

W ocenie skuteczności lewetiracetamu i lamotryginy nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między porównywanymi grupami w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Podsumowując, wyniki porównania lewetiracetamu z karbamazepiną i lamotryginą wskazują na ich podobną skuteczność w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Ocena jakości życia

W badaniu Cho 2011 wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę w zakresie oceny: nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3 oraz według obliczeń autorów badania, nasilenia lęku w skali HAS i nasilenia depresji w skali BDI-2. Istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę autorzy badania wykazali również w przypadku oceny wydajności snu oraz krótszego czasu trwania czuwania wtrąconego w grupie badanej leczonej lewetiracetamem i w procentowym udziale fazy 3 snu wolnofalowego w grupie kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu.

W badaniu Helmstaester 2010, w grupie leczonej lewetiracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu, istotną statystycznie ($p>0,05$) poprawę wykazano w przypadku odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pogorszenia wyników w teście EpiTrack, zdolności poznawczych w ocenie lekarza i codziennej aktywności w ocenie pacjentów oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poprawę zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz w ocenie samych pacjentów.

W badaniu NCT00438451, w grupie badanej leczonej lewetiracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu, ocena jakości życia była istotnie statystycznie ($p>0,05$) lepsza w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych, poziomu energii lub jej braku, zdolności poznawczych oraz ogólnej oceny jakości życia.

W tym samym badaniu, w grupie leczonej lewetiracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę, ocena jakości życia była istotnie statystycznie ($p>0,05$) lepsza w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych i zdolności poznawczych.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie profilu bezpieczeństwa w grupie badanej leczonej lewetiracetamem (tabletki) w dawce 1 000 mg/dobę istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy odsetek pacjentów doświadczył ciężkich (ang. serious) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o kontrolowanym (przedłużonym) uwalnianiu (tabletki) w dawce 600 mg/dobę. W zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazano, iż lewetiracetam to lek o podobnym profilu bezpieczeństwa do karbamazepiny.

W badaniach porównujących bezpieczeństwo stosowania lewetiracetamu i lamotryginy, lewetiracetam okazał się porównywalnie bezpieczny ($p>0,05$) do lamotryginy w odniesieniu do: ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i wystąpienia działań niepożądanych ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 26 tygodni lub 58 tygodni. W grupie leczonej lewetiracetamem (tabletki, 2 000 mg/dobę), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę (tabletki, 200 mg/dobę), odnotowano istotnie statystycznie ($p<0,05$): mniejszy odsetek pacjentów, który doświadczył wystąpienia: wysypki i nudności oraz większy odsetek występowania: zmęczenia, agresji, drżenia. Przy porównaniu skuteczności klinicznej lewetiracetamu w zakresie dawek 500 - 3 000 mg/dobę vs lamotrygina w zakresie dawek 50 - 300 mg/dobę, w grupie badanej leczonej lewetiracetamem (tabletki) w porównaniu do grupy lamotryginy, istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszy odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia: suchości w ustach, zapalenia oskrzeli, upadków, bólu mięśni, napadów padaczkowych typu grand mal, napadów padaczkowych częściowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia zapalenia noso-gardzieli.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vetira wynika, że działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są senność i zmęczenie, natomiast często występują infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie, depresja, zmiany nastroju, wrogość, drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkinezja, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd, ból mięśni i przypadkowe urazy.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono 2 ostrzeżenia opublikowane w 2010 roku, dotyczące możliwości wystąpienia błędu dawkowania podczas stosowania roztworu doustnego Keppra (levetiracetam) w związku ze zmianą oznaczenia podziałek na strzykawkach oraz pojawieniem się nowych opakowań leku dla niemowląt i dzieci w wieku do 4 lat.

Z danych zawartych w EPAR wynika, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Keppra (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to senność i astenia (osłabienie) lub uczucie zmęczenia. Preparatu Keppra® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na lewetiracetam lub inne pochodne piroolidynowe (leki o podobnej budowie jak lewetiracetam) lub na którykolwiek składnik preparatu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Keppra® przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu.

Na stronach FDA zidentyfikowano również 2 ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu Keppra® w połączeniu z preparatem Kaletra® (lopinawir/rytonawir). FDA i Podmiot odpowiedzialny (UCB Pharma) w roku 2003 powiadomiły służby zdrowia o możliwościach wystąpienia błędów w dawkowaniu podczas stosowania leku przeciwpadaczkowego Keppra® (levetiracetam) oraz leku antyretrowirusowego Kaletra® (lopinawir z rytonawirem). Podkreślają one, że należy mieć na uwadze fakt, iż pacjenci otrzymujący nieprawidłowe dawkowanie leków byłoby nadmiernie narażeni na niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, pacjenci z padaczką, którzy nie otrzymają leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość błędu podania nieprawidłowej dawki leku, będą leczeni w sposób niewystarczający i mogą u nich wystąpić poważne konsekwencje, m.in. w postaci stanów padaczkowych.

W 2009 roku FDA opublikowała ostrzeżenie dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych takich jak karbamazepina, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramata, walproinian, zonisamid, w związku z 2-krotnie większym ryzykiem popełnienia samobójstwa przez pacjentów z padaczką, zaburzeniami psychicznymi i innymi schorzeniami (np. migreną lub bólem neuropatycznym) przyjmujących te leki (0,43%) w porównaniu do chorych otrzymujących aktywne placebo (0,22%).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla przedmiotowej technologii odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje kliniczne (CADTH, 2011, HAS 2010, SMC 2007) oraz 2 pozytywne (HAS 2009, PBAC 2008) i 2 negatywne (NICE 2012, SMC 2007) rekomendacje finansowe. Agencja NICE negatywną rekomendację wytłumaczyła tym, iż koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2011 r., aby lewetiracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

Dodatkowe uwagi Rady

Rady Przejrzystości zwraca uwagę, że współistnienie na liście refundacyjnej w odniesieniu do tego samego produktu leczniczego wskazań: „padaczka lekooporna” i „padaczka” może wzbudzać wątpliwości lekarzy, ponieważ pojęcie „padaczka” jest szersze i zawiera w sobie pojęcie „padaczka lekooporna”.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4350-5/2013, o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam), roztwór doustny we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, sierpień 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 9 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy, Polska**, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy, Polska**