



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Levetiracetam Teva (lewetyracetam)
we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów
częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych
u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną
padaczką**

Analiza weryfikacyjna

Nr: [REDACTED]/2012

Data ukończenia: 02.11.2012 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, inne prace
3. [REDACTED] ocena analizy ekonomicznej, analizy wpływu na system ochrony zdrowia, przeszukiwanie baz danych, inne prace
4. [REDACTED] przegląd rekomendacji

Eksperti

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]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	TAK	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK

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

VP-ER – walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu

(VP+VPA)-ER – preparat o przedłużonym działaniu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy

CBZ – karbamazepina

LEV – lewetyracetam

CBZ – CR – karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu

PSUR – (ang. *Periodic Safety Update Report*) okresowy raport o bezpieczeństwie

RD – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka

REM – (ang. *rapid eye movement*) określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych

RR – (ang. *relative risk*) ryzyko względne

SD – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

VLMT – (ang. *Verbal Learning Memory Test*) test zapamiętywania ze słuchu

VP – (ang. *valproate sodium*) walproinian sodu

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	7
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
Wybór komparatorów przez wnioskodawcę jest prawidłowy, preparaty są wskazywane w wytycznych międzynarodowych.	33
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	47
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	60
4. Ocena analizy ekonomicznej	61
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	61
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	61
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	83
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	94
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	96
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	96

5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	97
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	97
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	100
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	100
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	100
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	107
Nie przeprowadzono obliczeń własnych.....	107
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	107
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	107
<hr/>	
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	108
8.1. Rekomendacje kliniczne	108
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	108
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	109
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	110
10. Opinie ekspertów.....	115
11. Kluczowe informacje i wnioski	117
12. Źródła.....	119
13. Załączniki	120

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

28.08.2012 r.

MZ-PLZ-460-16321-26/JM/12

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 Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373

Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342

Wnioskowane wskazanie: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

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

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - [Redacted]
 - Inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Teva Pharma B.V.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

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

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. G.L. Pharma GmbH – CONVULEX (kwas walproinowy)
 5. G.L. Pharma GmbH – Neurotop (karbamazepina)
 6. G.L. Pharma GmbH – PETINIMID (etosuksymid)
 7. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Dipromal (walpronian magnezu)
 8. Novartis Pharma GmbH – (Tegretol karbamazepina)
 9. Orion Corporation – Absenor (walpronian sodu)
 10. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Amizepin (karbamazepina)
 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. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne “Polfa” S.A – PHENYTOINUM WZF (fenytoina)
 15. Zakłady Farmaceutyczne „Unia” Spółdzielnia Pracy - MIZODIN (prymidon)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16321-26/JM/12 dotyczy przygotowania na zasadzie 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 Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373
- Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powl.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342

we wskazaniu:

monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
[redacted]
- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
[redacted]
- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
[redacted]
- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
[redacted]
- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
[redacted]

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;
- Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką;

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego 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 11.09.2012 r. pismem znak: AOTM-2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Dnia 13.09.2012 r. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-460-16321-31/JM/12; MZ-PLR-460-16321-32/JM/12; MZ-PLR-460-16321-33/JM/12; MZ-PLR-460-16321-34/JM/12; MZ-PLR-460-16321-35/JM/12; MZ-PLR-460-16321-36/JM/12; MZ-PLR-460-16321-37/JM/12; MZ-PLR-460-16321-38/JM/12 podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. Dnia 03.10.2012 r. Agencja otrzymała z Ministerstwa Zdrowia pismo znak: MZ-PLR-460-16321-42/JM/12; z uzupełnieniem analiz wnioskodawcy.

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

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Opinia RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie objęcia 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>Przedmiot zlecenia: wydanie opinii w sprawie objęcia refundacją 71 produktów leczniczych, we wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in.:</p> <p>Levetiracetanum (Trund, Levetiracetam Actavis) - Napady miokloniczne w padaczkę opornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia</p> <p>Zalecenia: 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>Uzasadnienie: 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 pozarejestacyjnych wymienionych w zleceniu.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Lakozamid		
Vimpat (lakozamid) we wskazaniu	Uchwała Rady	Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

leczenie padaczki w III rzucie	Konsultacyjnej nr 17/3/2012 roku	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 nierzadkim problemem klinicznym. Odrębny mechanizm działania lakoamid (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 lakoamid 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.
Lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna1 rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Lakoamid 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 lakoamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.
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.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna1 rekomenduje niefinansowanie zonisamid (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądy 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.
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.	<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. <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. 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”. Wszystkie oceniane leki zawierają substancje czynne obecne już

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

		w produktach aktualnie finansowanych ze środków publicznych, w większości we wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych w zleceniu.
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.).

Tabela 3. 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]	„Chorobowość padaczki wynosi 6/1000 mieszkańców (wg badania GUS w 2004 r.) czyli około 231 000 osób w Polsce (38,5 mln mieszkańców wg NSP2011) w tym 60-80% to padaczka z napadami częściowymi tj. 140-185 tys. osób. Zapadalność na padaczkę 40-50/100000/rok tj. 30-40/100000/rok padaczki z napadami częściowymi (czyli około 11,5-15,5 tys. osób może rocznie rozpocząć leczenie lewetiracetamem).”
[REDACTED]	„Zapadalność można oszacować na 50-70 (100 000 populacja) z których 70% to napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione.”

Etiologia i patogeneza

Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej. Odpowiednio silny bodziec może wywołać takie wyładowania w mózgu

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

każdego człowieka. Napad, który można jednoznacznie przypisać działaniu takiego bodźca, określany 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

Skłonność 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 padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.⁵

Klasyfikacja

Tabela 4. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg International League Against Epilepsy⁶

I.	Idiopatyczne zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione)
	A. Łagodne drgawki okresu noworodkowego
	B. Łagodna padaczka okresu dziecięcego
	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
II.	Objawowe zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione)
	A. Zespół Westa (napady zgięciowe)
	B. Zespół Lennox i Gastauta
	C. Wczesna encefalopatia miokloniczna
	D. Padaczka częściowa ciągła
	1. Zespół Rasmussena
	2. Postać ograniczona
	E. Nabyta afazja padaczkowa (zespół Landaua i Kleffera)
	F. Padaczka płata skroniowego
	G. Padaczka płata czołowego
	H. Padaczka płata potylicznego
	I. Inne padaczki objawowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone
III.	Inne zespoły padaczkowe, zlokalizowane lub uogólnione, nieokreślone
	A. Drgawki gorączkowe plus
	B. Padaczka odruchowa (np. pierwotna padaczka związana z czytaniem)

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

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.

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzeniać na całą korę mózgową, powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione. Taki napad nazywa się częściowym wtórnie uogólnionym⁹.

Istotne klinicznie jest ustalenie, czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określenia okolicy ciała.¹⁰

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii.¹¹

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.¹²

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, objawy ponapadowe (senność, przemijający niedowład); czy pacjent choruje na padaczkę lub inne choroby; jakie leki przyjmuje (w tym leki przeciwpadaczkowe).¹³

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.¹⁴

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.¹⁵

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, 1987

¹¹ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1987

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

¹³ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

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

¹⁵ L. P. Rowland, Redakcja wydania drugiego polskiego H. Kwieciński, A. M. Kamińska, Neurologia Merritta, Tom 3, Wrocław 2008, 1022

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.¹⁶

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.¹⁷

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.¹⁸

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.¹⁹

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.²⁰

Jeżeli pacjent nie może przyjmować leków przeciwpadaczkowych, stosuje się preparaty do podawania pozajelitowego.²¹

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 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.²²

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

¹⁷ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

¹⁸ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1989

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

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

²¹ A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1990

²² A. Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1990

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 250 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879106 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 250 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879076 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 500 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879199 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 500 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879168 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 750 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879250 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 750 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879281 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 1000 mg; 100 szt.; kod EAN: 5909990879373 Levetiracetam Teva; tabl. powł.; 1000 mg; 50 szt.; kod EAN: 5909990879342
Substancja czynna	lewetyracetam
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Mechanizm działania lewetyracetamu 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 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 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 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 wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26/08/2011
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie Monoterapia: dorośli i młodzież w wieku od 16 lat Zalecana dawka wstępna wynosi 250 mg dwa razy na dobę i po dwóch tygodniach stosowania powinna być zwiększona do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można dalej zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę. Terapia wspomagająca: 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.

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	<p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)</i></p> <p>U osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek zaleca się dostosowanie dawki.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Dawkę dobową ustala się indywidualnie w zależności od czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z niewielkim 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%, w przypadkach gdy klirens kreatyniny wynosi <60 ml/min/1,73 m².</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Lekarz powinien zalecić najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc, w zależności od wieku, masy ciała i dawkowania. Tabletki nie są przeznaczone do stosowania u niemowląt i dzieci poniżej 6 lat. Zaleca się stosowanie roztworu doustnego w tej grupie pacjentów. Ponadto, dostępne wiekości dawek w postaci tabletek nie są odpowiednie do stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg, u pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki, ani w przypadku stosowania dawek poniżej 250 mg. W każdym z powyższych przypadków zaleca się stosowanie roztworu doustnego.</p> <p><i>Monoterapia</i></p> <p>Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.</p> <p>Brak dostępnych danych.</p> <p><i>Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała mniejszej niż 50 kg</i></p> <p>U niemowląt i dzieci poniżej 6 roku życia zaleca się stosowanie leku w postaci roztworu doustnego.</p> <p><i>Terapia wspomagająca u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy.</i></p> <p>Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, łykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach.</p>
<p>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</p>	<p>Produkt Levetiracetam Teva jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.</p> <p>Produkt Levetiracetam Teva jest wskazany jako terapia wspomagająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne pirolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Lek sierocy</p>	<p>NIE</p>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<p>Cena zbytu netto</p>	<p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>lek, środek pożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę</p>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	166.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną 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.
	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, febamatu, lewetyracetamu, lorazepamu, mefenytoiny, metabarbitalu, metsuksymidu, nitrazepamu, fenacetamidu, fenetyrydu, fensuksymidu, pregabalinę, 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 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką w opinii ankietyowanych 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
[REDACTED]	<p>W Polsce do leczenia padaczki w monoterapii są zarejestrowane następujące leki CBZ, VPA, PHT, lamotrygina (LTG), okskarbazepina (Oxy-CBZ), topiramate (TPM). CBZ stosowana jest u ok. 30%, VPA 30%, LTG 15%, Oxy-CBZ (7%), TPM 8%, LEV 8%-10%, PHT – 1%.</p>	<p>Nie ma takiej technologii. Można spodziewać się, że zmniejszy się odsetek chorych leczonych CBZ i VPA, ale nie będą to różnice bardzo duże.</p>	<p>Prawdopodobnie, któryś z generyków lamotryginy.</p>	<p>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.</p>	<p>Przez międzynarodowe grupy ekspertów, NICE i inne instytucje jako leki I-szego rzutu rekomendowane są CBZ, VPA, LEV, LTG.</p>
[REDACTED]	<p>Kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina, (marginalnie: klonazepam, klobazam, fenobarbital). Fenytoina jest stosowana rzadko w populacji dorosłych; zwykle stosuje się karbamazepinę lub kwas walproinowy (można oszacować, że stosunek zastosowania obu leków jest jak 1:1; fenytoina stosowana jest w 5-10% przypadków; należy również zaznaczyć, że bez wskazań do refundacji u około 10% pacjentów leczenie rozpoczyna się od innych leków np. topamaksu, gabapentyny, lamotryginy). Według wskazań towarzystw medycznych leki takie jak: gabapentyna, lamotrygina, topamaks i okskarbazepina obok lewetiracetamu mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu – nie są jednak refundowane w tym wskazaniu.</p>	<p>Leczenie padaczki nowo zdiagnozowanej zawsze rozpoczyna się od leków wymienionych powyżej tj: od kwasu walproinowego i karbamazepiny. Należy sądzić, że będą one w co najmniej 30%-50% wyparte przez lewetiracetam, szczególnie u młodych dorosłych. Ukazały się też prace oceniające skuteczność lewetiracetamu u osób starszych. Ze względu na względnie małą liczbę działań niepożądanych i interakcji może on wyprzeć VPA i CBZ z terapii u osób starszych.</p>	<p>Leczenie karbamazepiną, fenytoiną lub kwasem walproinowym jeśli chodzi koszty samych leków. W opracowaniach amerykańskich gdzie koszty leczenia obejmują działania niepożądane, hospitalizacje, wizyty u lekarza, koszty zmiany leków itd. czyli realne koszty leczenia, nie ma różnic pomiędzy lekami nowymi w tym lewetiracetamem i lekami starszymi tj. karbamazepiną, kwasem walproinowym.</p>	<p>Leczenie karbamazepiną lub kwasem walproinowym. Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, kwas walproinowy, gabapentyna, okskarbazepina, topiramate, lamotrygina oraz lewetiracetam są podobnie skuteczne w leczeniu napadów częściowych i wtórnie uogólnionych.</p>	<p>Podstawowymi lekami, od których zaczyna się obecnie leczenie padaczki z napadami częściowymi są karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina. Ze względu na działania niepożądane i trudności leczenia fenytoiną (konieczność monitorowania stężenia leku w surowicy) jest ona obecnie rzadziej stosowana. Według wskazań Amerykańskiego towarzystwa Neurologicznego lekami o równej skuteczności, które mogą być równorzędnie stosowane z lekami wymienionymi powyżej są: topiramate, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina i lewetiracetam.</p>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	Inne leki mogą być zastosowane wyłącznie jako leki dodane w padaczkę lekoopornej.				
	Dotychczas stosowane w Polsce produkty lecznicze w napadach ogniskowych (częściowych) bez lub z wtórnym uogólnieniem: karbamazepina (70%), lamotrygina (30%), kwas walproinowy (10%).	Osobnicza wrażliwość na leczenie, zespół chorobowy i czynniki demograficzne (wiek, płeć) decydują o rodzaju terapii – co nie pozwala na wytypowanie konkretnego produktu leczniczego, który będzie częściowo lub całkowicie zastąpiony.	Amizepin (Karbamizepina), Polpharma	Levetiracetam nieznacznie przewyższa skutecznością karbamazepinę.	Levetiracetam rekomendowany jako lek 1-go rzutu w leczeniu napadów częściowych.

Tabela 10. 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 - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	56,16	70,95	70,95	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,00
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	500 mg	5909990042364	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych 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 - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	32,40	42,89	42,89	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,00
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu	300 mg	5909990042371	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	32,40	42,89	42,89	Padaczka	ryczałt	3,20

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	4,05
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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	0,00
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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	5,08
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

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	21,06	28,41	28,41	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	0,00
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	21,06	28,41	28,41	Padaczka	ryczałt	3,20
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	30 tabl. (blist.)	5909990694327	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	35,87	46,52	46,52	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	3,02
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	30 tabl. (blist.)	5909990694327	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	35,87	46,52	46,52	Padaczka	ryczałt	6,22
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990694426	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	14,52	19,29	14,21	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	0,00
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990694426	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	14,52	19,29	14,21	Padaczka	ryczałt	3,20

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulat 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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	2,01
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulat 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, granulat 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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	4,63
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 1000, granulat 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, granulat 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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	4,60

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 250, granulat 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, granulat 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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	6,72
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 500, granulat 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, granulat 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	Choroby psychiczne lub uposledzenia umysłowe	bezpłatny	4,09
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 750, granulat 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
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powl., 200 mg	40 tabl.	5909990167111	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole -	9,94	12,94	7,58	Padaczka	ryczałt	8,56

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

				postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu						
Carbamazepin um	Finlepsin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blis. po 10 szt.)	5909991014117	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,35	14,10	10,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,76
Carbamazepin um	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blis. po 10 szt.)	5909991030315	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,35	14,10	10,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,76
Carbamazepin um	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blis. po 10 szt.)	5909991014216	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,80	16,15	12,64	Padaczka	ryczałt	6,71
Carbamazepin um	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blis. po 10 szt.)	5909991014223	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	20,43	26,74	21,07	Padaczka	ryczałt	8,87
Phenobarbital um	Luminalum, czopki, 15 mg	10 czop. (2 blis. po 5 szt.)	5909990148813	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego	2,15	3,22	3,22	Padaczka	ryczałt	3,2
Phenobarbital um	Luminalum, tabl. , 100 mg	10 tabl.	5909990260614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	4,4	6,58	6,56	Padaczka	ryczałt	3,22
Phenobarbital um	Luminalum UNIA, tabl. , 100 mg	10 tabl.	5909990812615	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie 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
Carbamazepin um	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blis. po 10 szt.)	5909990244515	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,96	17,9	15,81	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,09
Carbamazepin	Neurotop retard 300,	50 tabl. (5 blis. po 10	5909990244515	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	12,96	17,9	15,81	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	5,29

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

um	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	szk.)		karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne				wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Carbamazepin um	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,65	31,61	31,61	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
Carbamazepin um	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.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	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	7,78
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

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Natrii valproas	Orfiril long 1000, minisaszetki, 1000 mg	50 minisasz.	5909990987719	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach 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 - postaciach 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 - postaciach farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	32,17	24,39	Padaczka	ryczałt	10,98
Natrii valproas	Orfiril long 500, minisaszetki, 500 mg	50 minisasz.	5909990987610	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	35,1	44,83	40,65	Padaczka	ryczałt	7,38
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 - postaciach 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 postaciach farmaceutyczne	6,83	9,83	8,69	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	1,14
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaciach farmaceutyczne	6,83	9,83	8,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,34
Carbamazepin	Tegretol, zawiesina	250 ml	5909990341924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	15,76	21,73	21,73	Choroby psychiczne lub	bezpłatny	0

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

um	doustna, 20 mg/ml			karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne				upośledzenia umysłowe		
Carbamazepin um	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
Carbamazepin um	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	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,32
Carbamazepin um	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
Carbamazepin um	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	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,86
Carbamazepin um	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
Carbamazepin um	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	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,74
Carbamazepin um	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
Carbamazepin um	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	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,33
Carbamazepin	Timonil 300 retard, tabl. ,	50 tabl.	5909990751211	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	13,18	18,14	15,81	Padaczka	ryczałt	5,53

Levetiracetam Teva (lewetyracetam)

2012

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat

z nowo rozpoznaną padaczką

um	300 mg			karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne						
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	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,66
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 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	Komparator wskazywany przez ekspertów jako preparat stosowany we wnioskowanym wskazaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	Komparator wskazywany przez ekspertów jako preparat stosowany we wnioskowanym wskazaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	Komparator wskazywany przez ekspertów jako preparat stosowany we wnioskowanym wskazaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	Komparator wskazywany przez ekspertów jako preparat stosowany we wnioskowanym wskazaniu

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę jest prawidłowy, preparaty są wskazywane w wytycznych międzynarodowych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzone przez wnioskodawcę zostało przeprowadzone prawidłowo. Przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej: Medline, Embase, Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL). Dodatkowo przeszukano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register (zgodnie z Wytycznymi AOTM). Strategia wyszukiwania przedstawiona przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła.

Zastosowane słowa kluczowe wraz z deskryptorami i sposób ich połączenia zapewniają czułość odpowiednią do identyfikacji wszystkich prawidłowo zaindeksowanych rekordów bazy bibliograficznej, jak również nie zostały wykryte błędy w hasłach kwerend. Nie wykryto niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujących na błędy w procesie wyszukiwania lub niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone niezależnie przez dwóch analityków. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Agencja z uwagi na ograniczenia czasowe nie przeprowadziła wyszukiwania kontrolnego/aktualizującego.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia I etap	Kryteria włączenia II etap	Kryteria włączenia III etap	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi	chorzy w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi	osoby z chorobą Alzheimera z napadami padaczkowymi częściowymi	niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy w wieku poniżej 16 lat, chorzy z napadami pierwotnie uogólnionymi, chorzy wcześniej leczeni z powodu padaczki niezgodna z kryteriami włączenia, np. osoby bez choroby Alzheimera; (III etap)
Interwencja	lewetyracetam, p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie), w monoterapii, dawka dowolna (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka ustalana jest indywidualnie)	karbamazepina, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu), (oba leki w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawka ustalana jest indywidualnie)	fenobarbital, p.o. lub lamotrygina p.o. (oba leki w monoterapii, dawka zgodna z badaniem <i>Cumtob 2010</i> , czyli dostosowywana indywidualnie)	inna niż wymieniona w kryteriach włączenia
Komparatory	karbamazepina, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy, p.o. (o standardowym uwalnianiu), walproinian	karbamazepina, p.o. (o standardowym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o	karbamazepina, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu, p.o. (o	niezgodne z założonymi w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> , w przypadku konieczności wykonania porównań pośrednich – brak kryterium wykluczenia dotyczącego komparatora; I

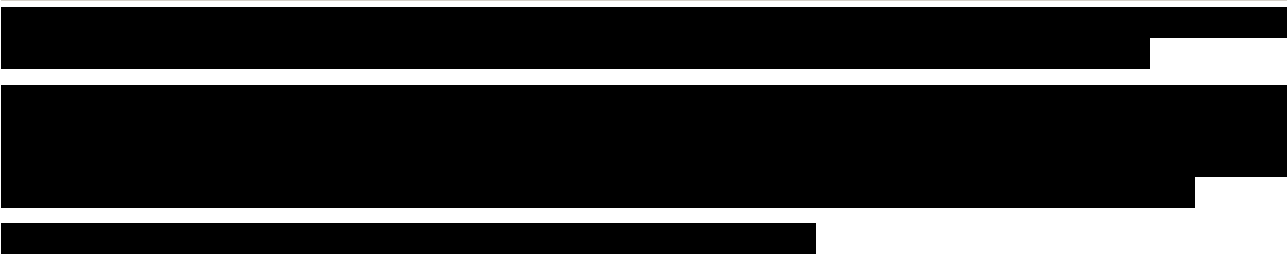
Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	<p>sodu, p.o. (o standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu) oraz preparat zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawka ustalana jest indywidualnie) bądź, w przypadku konieczności wykonania porównań pośrednich, jakakolwiek interwencja</p>	<p>standardowym uwalnianiu); preparat zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawka ustalana jest indywidualnie)</p>	<p>standardowym bądź przedłużonym uwalnianiu), preparat zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy, p.o. (o przedłużonym uwalnianiu) (wszystkie leki stosowane w monoterapii, dawka dowolna – zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawka ustalana jest indywidualnie)</p>	<p>etap) inne niż wyżej wymienione; (II, III etap)</p>
Punkty końcowe	<p>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa</p>	<p>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa – zbieżne z punktami końcowymi badań <i>Brodie 2007</i> i <i>KOMET 2008</i></p>	<p>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odsetek chorych bez napadów padaczkowych, oraz profil bezpieczeństwa; – zbieżne z punktami końcowymi badania <i>Cumho 2010</i></p>	<p>nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.</p>
Typ badań	<p>badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich (badania randomizowane, zgodnie z wytycznymi AOTM), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim</p>	<p>badania eksperymentalne randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.</p>	<p>badania eksperymentalne randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.</p>	<p>przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków tzw. <i>case-series</i>, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. I etap)</p> <p>badania obserwacyjne, przeglądy niesystematyczne, badania jednoramienne, opisy przypadków tzw. <i>case-series</i>, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski (II, III etap)</p>

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy



Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką



Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Cho 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant Keimyung University Dongsan Medical Center, firma UCB Korea</p>	<p>Liczba ośrodków: 2 (Korea, USA)</p> <p>Liczba ramion: 2 Badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, podłużne, międzynarodowe</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak; w badaniu zamieszczono jedynie informację, że oceny wyników dokonywał zaślepiiony lekarz</p> <p>Okres obserwacji: 1-1,5 miesiąca</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (w badaniu podano informację że dobór wielkości próby miał na celu wykazanie różnic pomiędzy lekami)</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> lewetyracetam p.o. w dawce 1 000 mg/dobę</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu p.o. w dawce 400 mg/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy ze świeżo rozpoznaną padaczką przebiegającą z napadami częściowymi; pierwszy napad padaczkowy pomiędzy 6. i 1. miesiącem przed włączeniem do badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> rozpoznanie padaczki pierwotnie uogólnionej, potwierdzone badaniem EEG; chorzy z zaburzeniami snu, nocną polisomnografią;</p> <p>napad dzień przed lub w trakcie nocnej polisomnografii, nadmierne spożycie kofeiny, uzależnienie od alkoholu, przyjmowanie nielegalnych substancji lub środków psychoaktywnych</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana (LEV) 16; Grupa kontrolna (CBZ-CR) 15</p>	<p>Parametry snu: zmiana wyniku w Skali Depresji Becka (BDI-2); zmiana wyniku w Szpitalnej Skali Lęku (HAS); zmiana wyniku w Narodowej Szpitalnej Skali Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3); zmiana wyniku w Kwestionariuszu Jakości Snu Pittsburgh (PSQI); zmiana wyniku w Skali Senności Epworth – wersja koreańska (KESS); zmiana wyniku w Skali Latencji Snu; zmiana wyniku w Skali Latencji Snu REM; zmiana całkowitego czasu snu; zmiana wyniku dla poziomu snu N1% (procent 1. fazy snu/noc); zmiana wyniku dla poziomu snu N2% (procent 2. fazy snu/noc); zmiana wyniku dla poziomu snu N3% (procent 3. fazy snu/noc); zmiana wyniku dla wskaźnika pobudzenia; zmiana wyniku dla wskaźnika fazy REM; zmiana wyniku dla czasu czuwania wtrąconego (WASO)</p>
<p>Helmstaedter 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB</p>	<p>Liczba ośrodków: poza informacją ze badanie miało charakter wieloośrodkowy, brak danych odnośnie dokładnej liczby biorących udział w badaniu ośrodków</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Badanie nierandomizowane, otwarte; przydział do grupy na podstawie decyzji lekarza prowadzącego</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> lewetyracetam p.o. w dawce dopasowywanej indywidualnie (na wizycie w 1. lub 4. miesiącu trwania badania); średnia dawka LEV na wizycie kontrolnej wyniosła 1261±460 mg/dobę, a po 6 miesiącach 1311±500 mg/dobę</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> karbamazepina w dawce dopasowywanej indywidualnie (na wizycie w 1. lub 4. miesiącu trwania badania); średnia dawka CBZ na wizycie kontrolnej wyniosła 717±300</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowana padaczka wiek powyżej 16 lat ocena zdolności poznawczych na początku badania i po 6 miesiącach trwania terapii</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak wyszczególnionych kryteriów wykluczenia</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p>odsetek chorych bez napadów padaczkowych; wynik testu EpiTrack; ocena zdolności uczenia się; ocena zdolności zapamiętywania; ocena zdolności poznawczych przez lekarza; ogólna ocena zdrowia;</p>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	<p>Opis metody randomizacji: n/d Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d Okres obserwacji: 6-12 miesięcy Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i></p>	<p>mg/dobę, a po 6 miesiącach 789±357 mg/dobę</p>	<p>Grupa badana (LEV) 138; Grupa kontrolna (CBZ) 84</p>	<p>ocena jakości życia; ocena zdolności poznawczych; ocena zdolności ruchowych. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: wyniki dla grupy chorych niespełniających kryteriów włączenia do analizy – chorzy wcześniej leczeni</p>
<p>KOMET 2008 (abstrakt) <u>Źródło finansowania:</u> UCB;</p>	<p>Liczba ośrodków: 269 (Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Rumunia, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja, Turcja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy) Liczba ramion: 3 Badanie randomizowane, otwarte Opis metody randomizacji: brak; podano, że przydział chorych do badania odbywał się w taki sposób, iż najpierw przydzielano ich do grupy CBZ-CR lub VP-ER, według opinii lekarzy. Następnie wewnątrz tych grup chorych randomizowane do pozostania przy tej terapii bądź do grupy LEV Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d Okres obserwacji: maksymalnie 13,5 miesiąca Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p><u>Interwencja badana:</u> lewetyracetam p.o. 250-500 mg 2 razy na dobę (1000-3000 mg/dobę) <u>Interwencja kontrolna 1:</u> karbamazepina p.o. w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu 200-400 mg 2 razy na dobę (600-1600 mg/dobę) <u>Interwencja kontrolna 2:</u> walproinian sodu p.o. 300-500 mg 2 razy na dobę (1000-2000 mg/dobę) Dawka była ustalana indywidualnie w ciągu 2 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek powyżej 16 lat (jeżeli prawo na to zezwalało, w przeciwnym wypadku – powyżej 18 lat); zdiagnozowana padaczka (wszystkie rodzaje napadów) w ciągu ostatniego roku; przynajmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe w ciągu ostatnich 2 lat, w tym przynajmniej 1 w ciągu ostatnich 6 miesięcy; kobiety niebędące w wieku rozrodczym, lub stosujące akceptowalną metodę antykoncepcji; dozwolone było stosowanie wcześniej leków ratujących (np. lorazepam, diazepam), a także stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem LEV, CBZ lub VPA) przez okres nie dłuższy niż 2 tygodnie <u>Kryteria wykluczenia:</u> chorzy wcześniej zrekrutowani do grup LEV, CBZ, VPA w tym badaniu; udział w innym badaniu klinicznym, w którym stosowane były analizowane w niniejszym badaniu leki lub wyroby medyczne w ciągu 12 tygodni od wizyty przydzielającej do grup lub w trakcie trwania badania; ciąża lub laktacja; napady rzekomopadaczkowe w ciągu ostatniego roku; gromadne napady padaczkowe lub drgawkowe stany padaczkowe w historii choroby; zaburzenia lub stany mogące mieć wpływ na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanych leków; próby samobójcze w przeszłości, myśli samobójcze, inne poważne zaburzenia</p>	<p>czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego; profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie z powodu prezentacji wyników dla grup CBZ-CR i VP-ER łącznie współczynnik retencji leków przeciwpadaczkowych przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-CR; odsetek chorych bez napadów padaczkowych przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-ER; czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-ER; profil bezpieczeństwa przedstawiony dla porównania LEV vs CBZ-CR/VP-ER</p>

			<p>psychiczne wymagające hospitalizacji lub leków w ciągu ostatnich 5 lat;</p> <p>obecność postępującej choroby mózgu, postępującej zwyrodnieniowej choroby neurologicznej lub guzów mózgu;</p> <p>obecność śmiertelnej choroby lub jakiegokolwiek stanu, który może mieć wpływ na udział chorego w badaniu</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana (LEV) 841; Grupa kontrolna (CBZ-CR lub VP-ER) 847</p>	
<p>Brodie 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB</p>	<p>Liczba ośrodków: 85 ośrodków w 12 krajach europejskich i w Republice Południowej Afryki</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, alokacja z zastosowaniem systemu IVRS; schemat centralny randomizacji w stosunku 1:1 z zastosowaniem bloków statystycznych po dwóch pacjentów i stratyfikacji pod względem typu napadu (napady z wyraźnym ogniskowym początkiem vs napady toniczno-kloniczne bez jednoznacznego ogniskowego);</p> <p>Zaślepienie podwójne</p> <p>Opis metody zaślepienia: dla zamaskowania podawanego leku tabletki lewetiracetamu i karbamazepiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu miały taki sam wygląd</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i></p>	<p><u>Interwencja badana:</u> lewetiracetam p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 500 mg na dobę. Następnie zwiększano dawkę leku do pierwszej dawki docelowej - 500 mg dwa razy na dobę. Kolejny tydzień był okresem stabilizacji dawkowania, po którym następował 26-tygodniowy okres oceny. Pacjenci, którzy nie mieli napadów przez 6 miesięcy, uczestniczyli w dodatkowym 26-tygodniowym okresie podtrzymywania dawkowania</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> karbamazepina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu p.o., w ciągu pierwszych dwóch tygodni w dawce 200 mg na dobę. Następnie zwiększano dawkę leku do pierwszej dawki docelowej – 200 mg dwa razy na dobę. Kolejny tydzień był okresem stabilizacji dawkowania, po którym następował 26-tygodniowy okres oceny. Pacjenci, którzy nie mieli napadów przez 6 miesięcy, uczestniczyli w dodatkowym 26-tygodniowym okresie podtrzymywania dawkowania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy w wieku ≥ 16 lat ze świeżo rozpoznaną padaczką przebiegającą z napadami częściowymi lub uogólnionymi o jednoznacznym początku ogniskowym albo uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego;</p> <p>w ciągu 1 roku przed rozpoczęciem udziału w badaniu w odstępie nie krótszym niż 48 godzin co najmniej 2 nieprovokowane napady padaczkowe, przy czym co najmniej jeden napad w ciągu poprzedzających 3 miesięcy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> napady rzekomopadaczkowe, napady występujące wyłącznie jako gromadne oraz kliniczne lub elektrofizjologiczne przesłanki przemawiające za rozpoznaniem idiopatycznej padaczki uogólnionej</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja ITT: Grupa badana (LEV) 285 Grupa kontrolna (CBZ-CR) 291 Populacja PP: Grupa badana (LEV) 237 Grupa kontrolna (CBZ-CR) 235</p>	<p>odsetek chorych w analizie zgodnej z protokołem, którzy nie mieli napadów co najmniej przez 6 miesięcy, stosując ostatnią ocenianą dawkę leku (analiza dotyczyła okresu dawkowania, w którym pacjent ukończył badanie) - przeanalizowano, korzystając z modelu regresji logistycznej, do którego jako czynnik wprowadzono sposób leczenia i ostatni oceniany typ napadów.</p> <p>odsetek chorych pozostających bez napadów przez 1 rok oraz odsetki pacjentów niemających napadów przez 6 miesięcy i 1 rok w zależności od dawki;</p> <p>profil bezpieczeństwa.</p> <p>Punkty nie przedstawione w analizie: wpływ początkowej częstości napadów na odsetek chorych pozostających bez napadów przez 6 miesięcy czas do zakończenia udziału w badaniu - przedstawiono metodą Kaplana i Meiera</p>
<p>Czapiński 1996</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Liczba ośrodków: 1 (Polska)</p> <p>Liczba ramion: 2</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> preparat o przedłużonym uwalnianiu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy, p.o. w dawce początkowej 300 mg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek powyżej 18 lat; nowozdiagnozowana padaczka z napadami</p>	<p>brak napadów padaczkowych w czasie 12 miesięcy: 16 (72,7%) chorych w grupie otrzymującej (VP+VPA)-ER, 16</p>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

: b/d	<p>Badanie randomizowane, otwarte</p> <p>Opis metody randomizacji: nie, podano tylko informację, że chorzy byli randomizowani kolejno do grup;</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Okres obserwacji: 36 miesięcy</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>2 razy na dobę; dawka maksymalna 3 000 mg na dobę; średnia dawka po 160 tygodniach wyniosła 1266,6 mg</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu p.o. w dawce początkowej 200 mg 2 razy na dobę; dawka maksymalna 2 000 mg na dobę; średnia dawka po 160 tygodniach wyniosła 693,3 mg.</p> <p>Lek wprowadzano stopniowo w ciągu kilku dni. W przypadku nieskuteczności leczenia zwiększano dawki leków, aż do ustąpienia napadów lub wystąpienia objawów toksycznych</p>	<p>częściowymi złożonymi, z lub bez wtórnego uogólnienia się napadów;</p> <p>wystąpienie co najmniej 2 napadów częściowych złożonych w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>schorzenia nerek, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>odbiegające znacząco od normy parametry biochemiczne i hematologiczne;</p> <p>nadużywanie alkoholu lub leków.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana ((VP+VPA)-ER) 30</p> <p>Grupa kontrolna (CBZ-CR) 30</p>	<p>(80%) chorych w grupie otrzymującej CBZ-CR</p> <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie</p> <p>brak napadów padaczkowych w czasie 24 miesięcy: 13 (59%) chorych w grupie otrzymującej (VP+VPA)-ER, 12 (60%) chorych w grupie przyjmującej CBZ-CR</p> <p>profil bezpieczeństwa:</p> <p>zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych:</p> <p>3 (13,6%) chorych w grupie przyjmującej (VP+VPA)-ER (2 z powodu zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, 1 z powodu zaburzeń funkcji wątroby), 6 (30%) chorych w grupie leczonej CBZ-CR (4 z powodu objawów uczuleniowych, 1 z powodu zaburzeń funkcji wątroby, 1 z powodu objawów senności i uporczywych bólów głowy;</p> <p>zaburzenia psychiczne (senność – (VP+VPA)-ER: 2 (9,1%) chorych, CBZ-CR: 3 (15%) chorych; depresja – po jednym chorym w każdej z grup);</p> <p>zaburzenia układu nerwowego (ból głowy – (VP+VPA)-ER: 1 (4,5%) chory, CBZ-CR: 4 (20%) chorych; zawroty głowy (dizziness) – (VP+VPA)-ER: 2 (9,1%) chorych, CBZ-CR: 3 (15%) chorych);</p> <p>zaburzenia żołądka i jelit – (VP+VPA)-ER: 4 (18,2%) chorych, CBZ-CR: 3 (15%) chorych;</p> <p>zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby – (VP+VPA)-ER: 1 (4,5%) chory, CBZ-CR: 1 (5%) chory);</p> <p>zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka – (VP+VPA)-ER: u żadnego z chorych, CBZ-CR: 4 (20%) chorych; wypadanie włosów – (VP+VPA)-ER: 4 (18,2%) chorych, CBZ-CR: u żadnego z chorych);</p> <p>zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (drżenie rąk – (VP+VPA)-</p>
-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Levetiracetam Teva (lewetyracetam)

2012

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat

z nowo rozpoznaną padaczką

				ER: 4 (18,2%) chorych, CBZ-CR: 1(5%) chory); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (uczucie zmęczenia – (VP+VPA)-ER: 2 (9,1%) chorych, CBZ-CR: 2 (10%) chorych; ataksja – (VP+VPA)-ER: 1 (4,5%) chory, CBZ-CR: 2 (10%) chorych; przyrost masy ciała – (VP+VPA)-ER: 5 (22,7%) chorych; CBZ-CR: 1 (5%) chory)
--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy		Badanie				
		Badanie Cho 2011	Badanie Helmstaedter 2010	Badanie KOMET 2008	Badanie Brodie 2007	Badanie Czapiński 1996
Brak napadów padaczkowych		Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 i 12 miesięcy	Oceniano w czasie 12 miesięcy (oraz w czasie 24 miesięcy, jednak danych tych nie wykorzystano w analizie) z całego okresu obserwacji równego 36 miesięcy
Czas do pierwszego napadu padaczkowego		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena jakości życia (Wskaźnik Dobrego Samopoczucia na podstawie kwestionariusza WHO-5)		Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena zdolności poznawczych	Ocena zdolności poznawczych przez chorego	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Ocena zdolności poznawczych przez lekarza	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Wynik testu EpiTrack	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Ocena zdolności uczenia się	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Ocena zdolności zapamiętywania	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ogólna ocena zdrowia przez chorego		Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ocena zdolności ruchowych przez chorego		Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Parametry snu i stanów emocjonalnych	Zmiana wyniku w skali depresji Becka (BDI-2, ang. Beck's depression inventory-2)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w Szpitalnej Skali Lęku (HAS, ang. Hospital Anxiety Scale)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w Kwestionariuszu Jakości Snu Pittsburgh (PSQI, ang. Pittsburgh Sleep Quality Index)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)					
	Zmiana wyniku w Skali Senności Epworth – wersja koreańska (KESS, ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w Skali Latencji Snu	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w Skali Latencji Snu REM (ang. <i>rapid eye movement</i> – określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana całkowitego czasu snu	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana efektywności snu	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana procentowego udziału fazy snu N1	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana procentowego udziału fazy snu N2	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana procentowego udziału fazy snu N3	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana procentowego udziału fazy snu REM	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku dla wskaźnika pobudzenia	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana czasu czuwania wtrąconego (WASO, ang. <i>Wake time After Sleep Onset</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana wyniku w Narodowej Szpitalnej Skali Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3, ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i>)	Oceniano w czasie 1-1,5 miesiąca	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
	Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 miesięcy	Oceniano w czasie 12 miesięcy	Oceniano w czasie 36 miesięcy;

					jednak danych tych nie wykorzystano w analizie
--	--	--	--	--	------------------------------------------------

Tabela 15. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Ocena jakości życia (Wskaźnik Dobrego Samopoczucia na podstawie kwestionariusza WHO-5)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 5 pytań, każde oceniane w 5-stopniowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czuję się wesoła/Czuję się wesoły i w dobrym nastroju; 2. Czuję się spokojna i odprężona/Czuję się spokojny i odprężony 3. Czuję się aktywna i energiczna/Czuję się aktywny i energiczny 4. Budziłam się z uczuciem świeżości i wypoczęta/Budziłem się z uczuciem świeżości i wypoczęty 5. Moje życie codzienne było wypełnione interesującymi mnie sprawami <p>Maksymalna liczba punktów do uzyskania to 25 i oznacza najlepszą jakość życia.</p>
Ocena zdolności poznawczych	<p>Samodzielna ocena zdolności poznawczych składała się z 3 pytań, wynik powyżej 2 wskazywał na zaburzenia.</p> <p>Ocena zdolności poznawczych przez lekarza przed przystąpieniem do badania przebiegała według następującej skali: 1 – normalne, 2 – lekko zaburzone, 3 – umiarkowanie zaburzone, 4 – silnie zaburzone. Po 6 miesiącach lekarz ocenił stopień zmian w zdolnościach poznawczych według następującej punktacji: 0 – brak zmian, 1 – średnia poprawa, 2 – duża poprawa, -1 – średnie pogorszenie, -2 – duże pogorszenie.</p> <p>Test EpiTrack jest narzędziem przesiewowym służącym do oceny niekorzystnych skutków stosowania leków przeciwpadaczkowych, składa się z 6 kategorii oceniających uwagę i zdolności poznawcze. Maksymalny wynik to 45 punktów. Wynik do 25 punktów włącznie oznacza występowanie znaczących zaburzeń, wynik między 26 a 28 punktów oznacza łagodne zaburzenia.</p> <p>Do oceny zdolności uczenia się i zapamiętywania wykorzystano skróconą wersję Niemieckiej Metody Nauki Werbalnej oraz test pamięci VLMT (ang. <i>Verbal Learning Memory Test</i> – test zapamiętywania ze słuchu). Wynik ≥ 5 interpretowano jako normalny, między 3 a 4 jako łagodne zaburzenia, a wynik między 1 a 2 jako znaczące zaburzenia.</p>
Ogólna ocena zdrowia przez chorego	Ogólną ocenę zdrowia określano na podstawie skali od 0 do 100 punktów; wynik poniżej 50 punktów interpretowano jako odzwierciedlenie słabszego zdrowia.
Ocena zdolności ruchowych przez chorego	Ocena zdolności ruchowych składała się z 2 pytań, wynik poniżej 5 wskazywał na zaburzenia.
Parametry snu i stanów emocjonalnych	<p>Parametry snu oceniano za pomocą skali i kwestionariuszy.</p> <p>Skala depresji Becka (BDI-2, ang. <i>Beck's depression inventory-2</i>) składa się z 21 pytań, na które chory samodzielnie udziela odpowiedzi, większa intensywność objawów odpowiada większej liczbie punktów. Wynik od 0 do 13 punktów oznacza minimalną depresję, 14-19 punktów oznacza łagodną depresję, 20-28 punktów oznacza umiarkowaną depresję, 29-63 punktów oznacza ciężką depresję.</p> <p>Szpitalna Skala Lęku (HAS, ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i>) jest częścią Szpitalnej Skali Depresji i Lęku (HADS, ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>). HAS składa się z 7 pytań dotyczących lęku (kolejne 7 pytań dotyczy depresji). Za każde z pytań maksymalna liczba punktów wynosi 3, co oznacza że w skali HAS chory może uzyskać do 21 punktów. Interpretacja punktacji przedstawia się następująco: 0-7 punktów – brak lęków, 8-10 punktów – występowanie łagodnych lęków, 11-15 punktów – występowanie umiarkowanych lęków, 16-21 punktów – występowanie poważnych lęków.</p> <p>Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (PSQI, ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>) składa się z 19 pytań zgrupowanych w 7 kategoriach i służy ocenie jakości snu. Maksymalna liczba punktów jaką może uzyskać chory to 21. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość snu.</p> <p>Skala Senności Epworth – wersja koreańska (KESS, ang. <i>Korean version of the Epworth Sleepiness Scale</i>) oceniająca prawdopodobieństwo zaśnięcia podczas codziennych czynności. Wyszczególnionych jest 8 czynności, w każdej z nich chory za pomocą punktacji od 0 do 3 określa prawdopodobieństwo zaśnięcia. 0 oznacza brak szans na zaśnięcie, 3 – duże szanse zaśnięcia. Wynik od 0 do 7 punktów oznacza brak problemów z sennością, 8-9 punktów – średni poziom senności, 10-15 punktów – nadmierna senność, w zależności od sytuacji, 16-24 – nadmierna senność wymagająca konsultacji z lekarzem.</p> <p>Skala Latencji Snu – bazuje na jednym z podstawowych parametrów opisu snu, wyznaczany na podstawie badania polisomnograficznego. Latencja snu oznacza czas od położenia się do łóżka i zgaszenia światła do pierwszego wystąpienia stadium 2. snu, lub każdego innego stadium snu poza</p>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	<p>stadium 1.</p> <p>Skala Latencji Snu REM (ang. <i>rapid eye movement</i> – określenie fazy snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych) – oznacza czas od położenia się do łóżka i zgaszenia światła do pierwszego wystąpienia stadium snu REM.</p> <p>Całkowity czas snu w badaniu nie jest sprecyzowany, jednak najprawdopodobniej jest to liczba godzin przespanych w czasie 1-1,5 miesiąca.</p> <p>Zmiana efektywności snu – efektywność snu obliczana jest w procentach, całkowity czas snu podzielony jest przez czas spędzony w łóżku, a następnie pomnożony przez 100%.</p> <p>Zmiana procentowego udziału fazy snu N1 (N2, N3, REM) – parametr, za pomocą którego oceniano procentowy udział fazy 1. snu (lub odpowiednio 2., 3. i REM) w całkowitym czasie snu w nocy.</p> <p>Zmiana wyniku dla wskaźnika przebudzeń – liczba spontanicznych przebudzeń (nie związanych z problemami ze strony dróg oddechowych, ruchami kończyn czy chrapaniem) pomnożona przez całkowitą liczbę przespanych godzin; przebudzenie definiowane jest jako obudzenie na 3-15 sekund lub występowanie fal alfa. Zazwyczaj osoba nie jest świadoma przebudzenia.</p> <p>Zmiana czasu czuwania wtrąconego (WASO) definiowanego jako całkowity czas czuwania z wykluczeniem latencji snu.</p>
Narodowa Szpitalna Skala Nasilenia Napadów Padaczkowych (NHS3, ang. National Hospital Seizure Severity Scale)	Skala na podstawie, której oceniane jest nasilenie napadów padaczkowych, ocena dokonywana jest przez wywiad z chorym i świadkiem napadów. Maksymalna liczba punktów jaką może uzyskać chory to 27. Wyższy wynik oznacza zwiększone nasilenie napadów.
Brak napadów padaczkowych	<p>W zależności od badania:</p> <p>Helmstaedter 2010: Całkowity brak napadów padaczkowych.</p> <p>Brodie 2007: Całkowity brak napadów padaczkowych; chorzy dysponowali odpowiednimi dziennikami, w których odnotowywali rodzaj i liczbę napadów padaczkowych.</p> <p>Czapiński 1996: Całkowity brak napadów padaczkowych; chorzy dysponowali odpowiednimi dziennikami, w których odnotowywali rodzaj i liczbę napadów padaczkowych.</p>
Czas do pierwszego napadu padaczkowego	Czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. The Newcastle-Ottawa), a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. The National Institute for Health and Clinical Excellence). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną zostały również ocenione według szczegółowej skali stworzonej przez analityków wykonujących raport. Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE.

Do analizy włączone zostały badania, które odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego wykonanego przez wnioskodawcę: 2 badania randomizowane i 1 badanie nierandomizowane, dodatkowo włączone zostało badanie Czapiński 1996 (randomizowane) oraz abstrakt badania eksperymentalnego.

Wnioskodawca przedstawił także badania eksperymentalne, które spełniają kryteria włączenia do analizy, a które po opublikowaniu wyników prawdopodobnie mogą mieć wpływ na wyniki i wnioski z analizy.

Badanie Cho 2011 to badanie randomizowane (brak jest natomiast metody randomizacji), pojedynczo zaślepione (brak informacji dotyczącej opisu metody zaślepienia, w badaniu zamieszczono jedynie informację, że oceny wyników dokonywał zaślepiiony lekarz;). Badanie w skali Jadad ocenione zostało na 2/5. Podejście do testowania hipotezy: superiority (w badaniu podano informację że dobór wielkości próby miał na celu wykazanie różnic pomiędzy lekami). Wyniki dla populacji ITT: nie.

Badanie Helmstaedter 2010 to badanie dwuramienne, nierandomizowane, przydział do grupy na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, brak informacji dot. opisu metody zaślepienia i opisu metody zaślepienia. W skali Jadad badanie oceniono na 0/5. Podejście do testowania hipotezy: non-inferiority. Wyniki dla populacji ITT: nie;

Badanie KOMET 2008 to badanie randomizowane; nie podano opisu metody randomizacji, podano, że przydział chorych do badania odbywał się w taki sposób, iż najpierw przydzielano ich do grupy CBZ-CR lub VP-ER, według opinii lekarzy. Następnie wewnątrz tych grup chorych randomizowane do pozostania przy tej terapii bądź do grupy LEV. Brak zaślepienia oraz brak danych dot. opisu metody zaślepienia. W skali Jadad badanie oceniono na 2/5. Podejście do testowania hipotezy: superiority. Wyniki dla populacji ITT: tak.

Badanie Brodie 2007 to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie. Przy badaniu zawarty jest opis metody randomizacji: alokacja z zastosowaniem systemu IVRS; schemat centralny randomizacji w stosunku 1:1 z zastosowaniem bloków statystycznych po dwóch pacjentów i stratyfikacji pod względem typu napadu (napady z wyraźnym ogniskowym początkiem vs napady toniczno-kloniczne bez jednoznacznego ogniskowego). Opis metody zaślepienia: dla zamaskowania podawanego leku tabletki lewetiracetamu i karbamazepiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu miały taki sam wygląd. W skali Jadad badanie ocenione na 5/5. Podejście do testowania hipotezy: non-inferiority. Wyniki dla populacji ITT: tak (oraz PP).

Badanie Czapiński 1996 jest badaniem randomizowanym (nie podano metody randomizacji, jedynie informację, że chorzy byli randomizowani kolejno do grup. Brak zaślepienia (nie podano opisu metody zaślepienia). W skali Jadad badanie ocenione na 2/5. Podejście do testowania hipotezy: superiority. Wyniki dla populacji ITT: brak danych.

W opisie wszystkich badań opisano liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów z podziałem na poszczególne grupy.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników, ilościową, czytelną syntezę wyników (metaanalizę), jak również przeanalizowano heterogeniczność badań włączonych do przeglądu. Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych w przeglądzie wnioskodawcy.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy podane przez wnioskodawcę:

- do badania *Brodie 2007*, poza chorymi z napadami częściowymi lub wtórnie uogólnionymi, włączani byli także chorzy z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego;
- badanie *KOMET 2008* dostępne jest jedynie w postaci abstraktu (nie opublikowano go dotychczas w postaci pełnotekstowej);
- do badania *KOMET 2008* włączano chorych ze wszystkimi rodzajami napadów padaczkowych;
- w badaniu *Helmstaedter 2010* brali udział chorzy z napadami częściowymi i uogólnionymi (nie podano czy było to pierwotne czy wtórne uogólnienie);
- do badania *Cho 2011* prawdopodobnie włączono chorych z Korei (nie została sprecyzowana rasa osób biorących udział w badaniu, podano jednak że stosowano koreańską wersję Skali Senności Epworth);
- w badaniu *Cho 2011* udział brali chorzy w wieku od 15 lat, czyli młodsi niż zdefiniowana populacja docelowa;
- przydział chorych do badania *KOMET 2008* odbywał się w taki sposób, iż najpierw przydzielano ich do grupy CBZ-CR lub VP-ER, według opinii lekarzy, następnie wewnątrz tych grup chorych randomizowane do pozostania przy tej terapii bądź do grupy LEV. Z tego powodu istnieje ryzyko, że

pomiędzy grupami LEV (która składała się z dwóch podgrup, wyróżnionych w każdym z ramion CBZ-CR lub VP-ER) oraz grupami CBZ-CR i VP-ER istnieją różnice;


- w badaniu *KOMET 2008* dozwolone było stosowanie wcześniej leków ratujących (np. lorazepam, diazepam), a także stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych (z wyjątkiem LEV, CBZ lub VPA) przez okres nie dłuższy niż 2 tygodnie;
- z powodu różnych okresów obserwacji w badaniach *Brodie 2007* i *Czapiński 1996* niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera;
- ze względu na brak odpowiednich badań, niemożliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu i kwasu walproinowego oraz walproinianu sodu o standardowym uwalnianiu;
- nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych porównujących interwencję badaną z komparatorami w populacji docelowej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

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

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką



[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]	[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]

Levetiracetam Teva (lewetyracetam)

2012

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką



Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

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

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bardzo często występujące działania niepożądane pojawiające się podczas stosowania wyżej wymienionego preparatu to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, bóle głowy. Objawy niepożądane pojawiające się często to z kolei: jadłowstręt, depresja, wrogość/agresywność, lęk, bezsenność, nerwowość/drażliwość, drgawki, zaburzenia równowagi, zawroty, głowy (pochodzenia ośrodkowego), ospałość, drżenie, zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), kaszel, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wymioty, nudności, wysypka, astenia/zmęczenie (ChPL).

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			
	██████████		██████████	██████████	██████████			
	██████████		██████████	██████████	██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████			

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

[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]		[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]	[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]	[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]

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

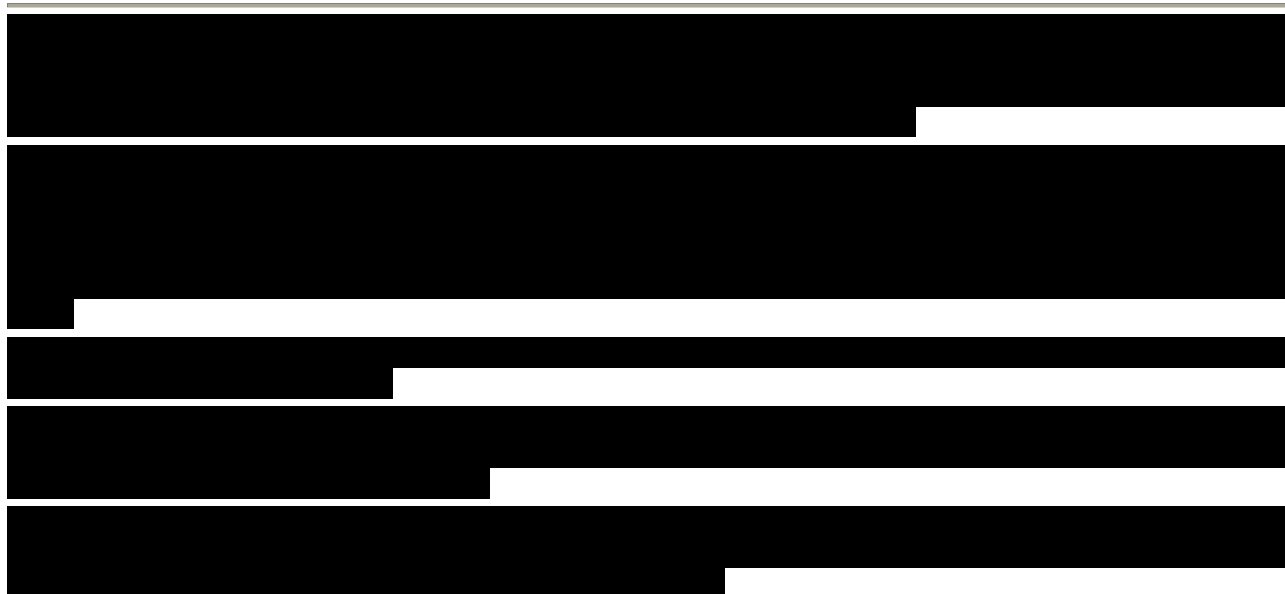
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Agencja wykonała przeszukanie stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA), w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku). Nie odnaleziono informacji innych niż te przedstawione w analizie wnioskodawcy.

[Redacted text block]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki
<p><i>Rubio 2006</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	Hiszpania, leczenie napadów częściowych u chorych na padaczkę	<ul style="list-style-type: none"> - levetiracetam (LEV) 2000mg - karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR) 600mg - kwas walproinowy + walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu (VP+VPA)-ER 1000 i 800mg leczenie napadów częściowych u chorych z padaczką 	<ul style="list-style-type: none"> - analiza minimalizacji kosztów - uwzględniona kategoria kosztowa: cena leków - perspektywa: hiszpański system opieki zdrowotnej - horyzont czasowy: koszty roczne 	<p>Oszacowane roczne koszty stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LEV: [redacted] - CBZ-CR: [redacted] - (VP+VPA)-ER 1000mg: [redacted] - (VP+VPA)-ER 800mg: [redacted] <p>Roczne koszty stosowania wszystkich technologii medycznych przedstawione w publikacji <i>Rubio 2006</i> są wyższe od kosztów prezentowanych w analizie wnioskodawcy (w przypadku LEV może to wynikać z wyższego dawkowania)</p> <p>Wnioski dotyczące kosztowej przewagi CBZ-CR i (VP+VPA)-ER nad LEV w rocznym horyzoncie czasowym są spójne dla publikacji <i>Rubio 2006</i> i analizy przedstawionej przez wnioskodawcę</p>

Kryteria włączania do przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą zostały ustalone a priori i stanowiły populacja: chorzy na padaczkę; interwencja: lewetyracetam; komparatory: karbamazepina, kwas walproinowy, walproinian sodu; metodyka: analizy kosztów-efektywności, kosztów użyteczności lub minimalizacji kosztów wykonane w Polsce lub za granicą. Przeszukano bazy Embase, Medline i Cochrane Library, Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR) oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Odnaleziono 105 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację Rubio 2006.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce lewetyracetamu (nazwa handlowa Levetiracetam Teva[®]) w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Technika analityczna

Na podstawie wyników analizy klinicznej założono, że pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi nie występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie (na podstawie wyników analizy klinicznej stwierdzono przewagę w skuteczności lewetyracetamu nad karbamazepiną w zakresie zdolności poznawczych po 6 miesiącach leczenia, a w przypadku porównania LEV względem CBZ-CR, VP-ER oraz (VP+VPA)-ER nie wykazano istotnej statystycznie przewagi dla którejkolwiek z ocenianych interwencji; wyniki porównania LEV z CBZ przedstawione zostały w badaniu w sposób uniemożliwiający ocenę wartości wyniku, a zatem danych dotyczących przewagi LEV nad CBZ nie można było wykorzystać do obliczeń w analizie ekonomicznej). W celu oceny opłacalności stosowania poszczególnych opakowań produktu Levetiracetam Teva we wskazanej populacji chorych, zastosowano więc technikę analityczną minimalizacji kosztów. Do określenia inkrementalnego kosztu stosowania lewetyracetamu względem komparatorów: karbamazepina (CBZ), karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR), walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu (VP-ER) posłużono się wynikami porównania bezpośredniego tych technologii medycznych, przedstawionymi w analizie klinicznej oraz modelem wykonanym *de novo*. W modelu dane kosztowe oraz komparatory odpowiadają warunkom polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W przypadku preparatu o przedłużonym uwalnianiu zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy (VP+VPA)-ER posłużono się zestawianiem wyników dwóch badań klinicznych oraz modelem wykonanym *de novo*.

Zgodnie z Wytocznymi AOTM, przeprowadzono także analizę kosztów i konsekwencji, analizę progową, przedstawiono współczynniki CUR (ang. *cost - utility ratio*, współczynnik kosztów – użyteczności), wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości dla analizy kosztów-konsekwencji, dla kosztów i efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie CUR oraz dla analizy minimalizacji kosztów. Dodatkowo przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości gdzie uwzględniono wpływ zmiany wielkości dziennej dawki leków i kosztu jednostkowego leków (tylko w przypadku VP-ER) na zmiany wartości kosztów inkrementalnych.

Porównywane interwencje

Doboru komparatorów dokonano w oparciu o analizę problemu decyzyjnego oraz analizę kliniczną. W analizie problemu decyzyjnego jako komparator dla lewetyracetamu (LEV) wskazano karbamazepinę (CBZ), kwas walproinowy (VPA), walproinian magnezu, walproinian sodu (VP) oraz preparaty zawierające łącznie kwas walproinowy i walproinian sodu. W Analizie klinicznej odnaleziono badania umożliwiające porównanie bezpośrednio LEV z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu (CBZ-CR) na podstawie randomizowanych badań: *Cho 2011*, *KOMET 2008* i *Brodie 2007*, LEV z CBZ na podstawie nierandomizowanego badania *Helmstaedter 2010* oraz LEV względem walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu (VP-ER) na podstawie randomizowanego badania *KOMET 2008*. Dodatkowo przedstawiono zestawienie wyników z badania *Brodie 2007* z wynikami badania *Czapiński 1996*, w którym porównywano CBZ-CR z preparatem złożonym walproinianem sodu i kwasem walproinowym o przedłużonym uwalnianiu ((VP+VPA)-ER).

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania LEV względem wszystkich komparatorów ocenianych w analizie klinicznej, tj. CBZ, CBZ-CR, VP-ER oraz (VP+VPA)-ER.

Perspektywa

Leczenie chorych na padaczkę w Polsce współfinansowane jest z budżetu płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta. W związku z tym analiza ekonomiczna przeprowadzona została w dwóch wariantach, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli NFZ lub właściwi ministrowie) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki

i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W badaniach klinicznych, oceniających skuteczność LEV (odnalezionych w przeglądzie systematycznym, wykonanym w analizie klinicznej) nie analizowano wpływu stosowania leku na śmiertelność chorych na padaczkę. Biorąc to pod uwagę, a także uwzględniając cel stosowania lewetyracetamu (jakim jest kontrola napadów padaczkowych przy zachowaniu dobrej tolerancji) przypuszczać można, że analizowane w niniejszym opracowaniu technologie medyczne nie wpływają na śmiertelność chorych na padaczkę.

Ponadto, na podstawie badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, wykonanym w analizie klinicznej, wnioskować można, że efekt zdrowotny związany ze stosowaniem LEV występuje tylko w sytuacji przyjmowania leku (po zaprzestaniu przyjmowania leku efekt zanika). Dlatego też koszty i efekty zdrowotne różniące oceniane technologie medyczne występują w trakcie trwania terapii.

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej uznano, za zasadne przyjęcie horyzontu czasowego w celu pokazania opłacalności stosowania rocznej terapii lewetyracetamem względem komparatorów u chorych w wieku powyżej 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Dyskontowanie

Przyjęty dla omawianego problemu zdrowotnego horyzont czasowy, wynoszący , pozwala na określenie wartości bieżących uzyskiwanych rezultatów. W związku z tym w analizie nie przeprowadzono dyskontowania otrzymanych wyników ani efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym i są ponoszone przez płatnika publicznego i pacjenta.

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów brano pod uwagę wyłącznie koszt leków, stanowiący bezpośredni koszt medyczny, różniący oceniane technologie lekowe.

W przedstawionej dodatkowo analizie CUR uwzględniono wszystkie bezpośrednie koszty medyczne (nie tylko te różniące). Oprócz kosztu leków uwzględniono koszt monitorowania chorych. Uznano, że koszt zdiagnozowania chorych nie zostanie uwzględniony w analizie ze względu na wskazaną we wniosku populację (chorzy z już rozpoznaną padaczką) oraz ze względu na opinię wnioskodawcy iż nie są to koszty różnicujące dla chorych stosujących lewetyracetam lub komparatory. W analizie nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych. Pacjenci nie wymagają monitorowania wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych, dodatkowo nie w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych, których identyfikacja wymagałaby wykonania dodatkowych badań.

Koszty uwzględnionych w analizie leków określono na podstawie danych zamieszczonych w aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. Nie uwzględniono leków zawierających karbamazepinę lub walproinian sodu bądź produkt złożony walproinian sodu z kwasem walproinowym w postaciach płynnych lub granulatu. Nie uwzględniono cen leków przypisanych dla wskazania „choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe”. Określono średnią cenę za miligram poszczególnych technologii medycznych w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej (na podstawie danych dotyczących zrefundowanych przez NFZ opakowań poszczególnych produktów leczniczych w okresie od stycznia do marca 2012 r. Na podstawie tych danych określono liczbę sprzedanych mg w ramach poszczególnych produktów leczniczych w refundowanych wskazaniach , a także wyznaczenie udziału danych produktów w rynku. Do obliczenia rocznego kosztu leczenia chorych za pomocą analizowanych technologii konieczne było obliczenie stosowanych dawek leków, które określono na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

Model

W analizie ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, analizę kosztów konsekwencji, parametry CUR, jednokierunkową oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości.

W porównaniu LEV z CBZ wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść LEV w ocenie zdolności poznawczych przez lekarza i chorego (po 6 miesiącach leczenia), jednak danych tych nie można było wykorzystać w analizie ekonomicznej ponieważ zostały one przedstawione w sposób uniemożliwiający ocenę wartości wyniku. W przypadku porównania LEV względem CBZ-CR, VP-ER oraz (VP+VPA)-ER nie wykazano istotnej statystycznie przewagi dla którejkolwiek z ocenianych interwencji. Biorąc pod uwagę

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

wyniki analizy bezpieczeństwa przyjęto, że między ocenianymi technologiami medycznymi nie ma istotnych statystycznie różnic dotyczących ciężkości zdarzeń niepożądanych i nie uwzględniono ich kosztów w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym przeprowadzono analizę techniką minimalizacji kosztów, podkreślając że jest to postępowanie konserwatywne. Wnioskodawca dostarczył arkusz obliczeniowy Excel.

Kluczowe parametry modelu

W wykonanym przez wnioskodawcę przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia i oceniające jakość życia chorych na padaczkę. Obliczono ważoną średnią użyteczność chorych na padaczkę, którą wykorzystano w analizie podstawowej. Należy zauważyć, że ze względu na przyjęty horyzont czasowy [redacted], całkowity uzyskany przez chorych efekt zdrowotny [redacted]. Odnalezione w przeglądzie badania dotyczące jakości życia chorych w epilepsji ogółem pozwoliły na określenie uzyskiwanego przez chorych efektu zdrowotnego [redacted].

Tabela 27. Jakość życia chorych raportowana w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym baz medycznych

	Użyteczność EQ-5D	Liczba osób
Van Andel 2011	[redacted]	[redacted]
Selai 2005	[redacted]	[redacted]
Stavem 2001	[redacted]	[redacted]
Średnia ważona użyteczność	[redacted]	[redacted]
Użyteczność mini	[redacted]	
Użyteczność max	[redacted]	
Horyzont czasowy (lata)	[redacted]	
Uzyskiwany średni efekt zdrowotny (QALY)	[redacted]	

Tabela 28. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie płatnika publicznego

Substancja		CBZ	CBZ-CR	VP-ER	(VP+VPA)-ER
Cena za mg substancji w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	średnia ważona cena	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	cena minimalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	cena maksymalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jednorazowa dawka leku (mg)	średnia dawka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	minimalna dawka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	maksymalna dawka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Roczny koszt terapii (PLN)		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Levetiracetam					
Substancja	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena za mg substancji (PLN)	Jednorazowa dawka leku (mg)	Roczny koszt terapii (PLN)
LEV	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[redacted]	[redacted]		[redacted]
	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[redacted]	[redacted]		[redacted]

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg				
	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg				
	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg				
	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg				
	Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg				
Horyzont czasowy analizy					

Tabela 29. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie wspólnej

Substancja		CBZ	CBZ-CR	VP-ER	(VP+VPA)-ER
Cena za mg substancji w perspektywie wspólnej (PLN)	średnia ważona cena				
	cena minimalna				
	cena maksymalna				
Jednorazowa dawka leku (mg)	średnia dawka				
	minimalna dawka				
	maksymalna dawka				
Roczny koszt terapii (PLN)					
Levetiracetam					
Substancja	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena za mg substancji (PLN)	Jednorazowa dawka leku (mg)	Roczny koszt terapii (PLN)
LEV					
Horyzont czasowy analizy					

Poniższe tabele przedstawiają parametry, które wykorzystano do uzyskania wyników CUR w ramach analizy podstawowej, analizy wrażliwości oraz analizy progowej w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej. Uzyskiwane użyteczności w przypadku wszystkich rozpatrywanych technologii medycznych są takie same (przekłada się to na identyczne QALY).

Tabela 30. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie płatnika publicznego

Substancja		CBZ	CBZ-CR	VP-ER	(VP+VPA)-ER
Cena za mg substancji w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	średnia ważona cena				
	cena minimalna				
	cena maksymalna				
Jednorazowa dawka leku (mg)	średnia dawka				
	minimalna dawka				
	maksymalna dawka				
Roczny koszt terapii (PLN)					
Całkowity roczny koszt monitorowania chorych					

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

(PLN)						
Użyteczność chorych (EQ-5D)		■				
Użyteczność minimalna		■				
Użyteczność maksymalna		■				
Levetiracetam						
Substancja	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena za mg substancji (PLN)	Jednorazowa dawka leku (mg)	Roczny koszt terapii (PLN)	Całkowity roczny koszt monitorowania chorych (PLN)
LEV	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	
	■	■	■		■	
	■	■	■		■	
	■	■	■		■	
	■	■	■		■	
	■	■	■		■	
	■	■	■		■	
Użyteczność chorych LEVE	■		■		■	
Horyzont czasowy analizy	■					

Tabela 31. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie wspólnej

Substancja		CBZ	CBZ-CR	VP-ER	(VP+VPA)-ER	
Cena za mg substancji w perspektywie wspólnej (PLN)	średnia ważona cena	■	■	■	■	
	cena minimalna	■	■	■	■	
	cena maksymalna	■	■	■	■	
Jednorazowa dawka leku (mg)	średnia dawka	■	■	■	■	
	minimalna dawka	■	■	■	■	
	maksymalna dawka	■	■	■	■	
Roczny koszt terapii (PLN)		■	■	■	■	
Całkowity roczny koszt monitorowania chorych		■				
Średnia użyteczność chorych (EQ-5D)		■				
Użyteczność minimalna		■				
Użyteczność maksymalna		■				
Levetiracetam						
Substancja	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena za mg substancji (PLN)	Jednorazowa dawka leku (mg)	Roczny koszt terapii (PLN)	Całkowity roczny koszt monitorowania chorych (PLN)
LEV	■	■	■	■	■	■
	■	■	■		■	

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Użyteczność chorych LEVE						
Horyzont czasowy analizy						

W analizie wnioskodawcy przyjęto schemat monitorowania zakładający, że standardowo w ciągu roku chory będzie miał [REDACTED] u neurologa (świadczenie specjalistyczne 1-go typu) oraz [REDACTED] u neurologa w trakcie których wykonane będzie także badanie EEG (świadczenie specjalistyczne 3-go typu). Koszty związane z wykonywaniem wymienionych świadczeń przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu zdrowia chorych na padaczkę

Walidacja modelu według wnioskodawcy

W celu walidacji oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wykonano walidację wewnętrzną i zewnętrzną modelu. W ramach walidacji wewnętrznej do modelu wprowadzano zerowe i skrajne wartości parametrów każdorazowo otrzymując oczekiwane wyniki. Wykonano również analizę wrażliwości uzyskiwanych inkrementalnych wyników oraz analizę wrażliwości kosztów stosowania każdej z technologii medycznych. Wyniki były zgodne z oczekiwaniami.

W ramach walidacji zewnętrznej wykonano przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania LEV u chorych z padaczką. Odnaleziono 1 analizę minimalizacji kosztów, *Rubio 2006* przedstawiającą roczne koszty stosowania LEV, CBZ-CR oraz (VP+VPA)-ER w perspektywie hiszpańskiego systemu opieki zdrowotnej. Wyniki przedstawionej powyżej analizy ekonomicznej zestawiono z rezultatami otrzymanymi w niniejszym opracowaniu. Roczne koszty stosowania wszystkich technologii medycznych przedstawione w publikacji *Rubio 2006* są wyższe od kosztów prezentowanych w analizie. W przypadku LEV może to wynikać z wyższego dawkowania, jednak generalnie należy przyjąć, że różnice wynikają z różnic na poziomie kosztów jednostkowych charakterystycznych dla poszczególnych technologii medycznych. Zbieżność pomiędzy publikacją *Rubio 2006* i wynikami przedstawionej analizy dotyczy natomiast przewagi kosztowej CBZ-CR i (VP+VPA)-ER nad LEV oraz przyjęcia [REDACTED] horyzontu analizy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. 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 dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
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.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy przyjęto schemat monitorowania zakładający, że standardowo w ciągu roku chory będzie miał [REDACTED] u neurologa (świadczenie specjalistyczne 1-go typu), jednak przeliczenia zostały wykonane dla [REDACTED] wizyt w ciągu roku co zaniża całkowity koszt monitorowania leczenia.

Pozostałe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe. Nie stwierdzono dodatkowych błędów mających wpływ na wynik analizy.

Jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. W przypadku [REDACTED]

odnaleziono zakres zmienności lub wartości skrajne i posłużono się nimi w analizie wrażliwości. Nie stwierdzono pominięcia żadnych istotnych parametrów.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

LEV vs CBZ

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania lewetyracetamu względem karbamazepiny w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo zdiagnozowaną padaczką, zastosowano technikę minimalizacji kosztów. Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne występujące w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w tabelach poniżej (oddzielnie dla poszczególnych opakowań leku Levetiracetam Teva®) w perspektywie płatnika publicznego oraz poszerzonej.

Tabela 34. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

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

Na podstawie przedstawionych wyników wnioskować można, że w przypadku zastąpienia karbamazepiny produktem Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl. w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką, w perspektywie płatnika publicznego wystąpią koszty wynoszące [REDACTED] natomiast w perspektywie wspólnej [REDACTED]

Analogiczną interpretację należy zastosować dla wyników uzyskanych dla pozostałych opakowań leku Levetiracetam Teva® przedstawionych w tabelach poniżej.

Tabela 35. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 36. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 37. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 38. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 750 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 39. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 750 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 40. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 41. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

LEV vs CBZ-CR

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania lewetyracetamu względem karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo zdiagnozowaną padaczką, ze względu na brak różnic w skuteczności terapii wykazanej w *Analizie klinicznej*, zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 42. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Na podstawie przedstawionych wyników wnioskować można, że w przypadku zastąpienia karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu produktem Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 50 tabl. w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką, w perspektywie płatnika publicznego wystąpią koszty wynoszące a w perspektywie wspólnej równe ok.

Analogiczną interpretację należy zastosować dla wyników pozostałych prezentacji leku Levetiracetam Teva®, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 43. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 44. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 45. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 46. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 750 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 47. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 750 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 48. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 49. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

LEV vs VP-ER

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania lewetyracetamu względem walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo zdiagnozowaną padaczką, ze względu na brak różnic w skuteczności terapii wykazanej w analizie klinicznej, zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

Tabela 50. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Na podstawie przedstawionych wyników wnioskować można, że w przypadku zastąpienia walproinianu sodu o przedłużonym uwalnianiu produktem Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 50 tabl. w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką, w perspektywie płatnika publicznego wystąpią koszty wynoszące ok. [redacted], a w perspektywie wspólnej równe ok. [redacted].

Analogiczną interpretację należy zastosować dla wyników pozostałych prezentacji leku Levetiracetam Teva®, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 51. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 52. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 53. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 54. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 750 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 55. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powl., 750 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 56. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 57. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

LEV vs (VP+VPA)-ER

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania lewetyracetamu względem produktu złożonego walproinianu sodu z kwasem walproinowym o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo zdiagnozowaną padaczką, ze względu na brak różnic w skuteczności terapii wykazanej w *Analizie klinicznej*, zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

Tabela 58. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Na podstawie przedstawionych wyników wnioskować można, że w przypadku zastąpienia (VP+VPA)-ER produktem Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl. w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych powyżej 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką, w perspektywie płatnika publicznego wystąpią koszty wynoszące [redacted], a w perspektywie wspólnej równe [redacted].

Analogiczną interpretację należy zastosować dla wyników pozostałych prezentacji leku Levetiracetam Teva®, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 59. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 60. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 61. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 62. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 63. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 64. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Tabela 65. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W analizie wnioskodawcy przedstawiono współczynniki CUR, dla każdej prezentacji lewetyracetamu i uwzględnionych w opracowaniu komparatorów. W oszacowaniu współczynników CUR, w przeciwieństwie do analizy minimalizacji kosztów uwzględniono koszty całkowite stosowania ocenianych technologii medycznych (koszt leku i monitorowania leczenia), a nie tylko koszty różnicujące oceniane technologie (identycznie postąpiono w przypadku efektów zdrowotnych).

Wyniki przedstawiono zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i w perspektywie poszerzonej.

CUR dla LEV

Tabela 66. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (250 mg x 50 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Tabela 67. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (250 mg x 100 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Tabela 68. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (500 mg x 50 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 69. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (500 mg x 100 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Tabela 70. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (750 mg x 50 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Tabela 71. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (750 mg x 100 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Tabela 72. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (1000 mg x 50 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 73. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (1000 mg x 100 tabl. powł.)

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

CUR dla CBZ

Tabela 74. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii karbamazepiną

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

CUR dla CBZ-CR

Tabela 75. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████

CUR dla VP-ER

Tabela 76. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	██
CUR [PLN/QALY]	████████
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	████████

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	■
CUR [PLN/QALY]	■

CUR dla (VP+VPA)-ER

Tabela 77. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii preparatem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym walproinian sodu i kwas walproinowy

	Perspektywa płatnika publicznego
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	■
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	■
CUR [PLN/QALY]	■
	Perspektywa poszerzona
Całkowite koszty stosowania terapii [PLN]	■
Uzyskany efekt zdrowotny [QALY]	■
CUR [PLN/QALY]	■

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

LEV vs CBZ

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa płatnika publicznego; LEV vs CBZ)

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie opłaty za miligram LEV na poziomie ■ skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych (LEV vs CBZ) w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 78. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 250 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 250 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 500 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 500 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 750 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 750 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 1000 mg	■	■
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 1000 mg	■	■

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa wspólna; LEV vs CBZ)

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie ceny detalicznej za miligram LEV na poziomie ■ skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych (LEV vs CBZ) w perspektywie wspólnej.

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 79. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 250 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 250 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 500 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 500 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 750 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 750 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 1000 mg	██████████	██████████
Levetiracetam Teva®, tabl. powl., 1000 mg	██████████	██████████

Analiza progowa dla wariantów analizy wrażliwości

Tabela 80. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powl., 250 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 81. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

Tabela 82. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

LEV vs CBZ-CR**Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa płatnika publicznego; LEV vs CBZ-CR)**

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie opłaty za miligram LEV na poziomie [REDACTED] skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych (LEV vs CBZ-CR) w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 83. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa wspólna; LEV vs CBZ-CR)

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie ceny detalicznej za miligram LEV na poziomie [REDACTED] skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych (LEV vs CBZ-CR) w perspektywie wspólnej.

Tabela 84. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Analiza progowa dla wariantów analizy wrażliwości

Tabela 85. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.)	
			Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna

Tabela 86. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.)	
			Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 87. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

LEV vs VP-ER

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa płatnika publicznego; LEV vs VP-ER)

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie opłaty za miligram LEV na poziomie [redacted] skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych (LEV vs VP-ER) w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 88. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 250 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 250 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 500 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 500 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 750 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 750 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 1000 mg		
Levetiracetam Teva®, tabl. powł., 1000 mg		

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa wspólna; LEV vs VP-ER)

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie ceny detalicznej za miligram LEV na poziomie [REDACTED] skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych (LEV vs VP-ER) w perspektywie wspólnej.

Tabela 89. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza progowa dla wariantów analizy wrażliwości

Tabela 90. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva [®] tabl. powl., 250 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva [®] tabl. powl., 250 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva [®] tabl. powl., 500 mg, 50 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[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]
[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

LEV vs (VP+VPA)-ER**Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa płatnika publicznego; LEV vs (VP+VPA)-ER)**

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie opłaty za miligram LEV na poziomie [REDACTED] skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych, LEV vs (VP+VPA)-ER w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 93. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów (perspektywa wspólna; LEV vs (VP+VPA)-ER)

Analiza progowa wykazała, że przyjęcie ceny detalicznej za miligram LEV na poziomie [REDACTED] skutkować będzie brakiem różnic pomiędzy kosztem stosowania porównywanych technologii medycznych LEV vs (VP+VPA)-ER w perspektywie wspólnej.

Tabela 94. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto za opakowanie (PLN)
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 750 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Levetiracetam Teva [®] , tabl. powl., 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza progowa dla wariantów analizy wrażliwości

Tabela 95. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

Tabela 96. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 97. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru	Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.)		Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.)	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

Ceny progowe w analizie CUR

Na podstawie poniższej tabeli określono, że przypadku każdego opakowania LEV, ceną zbytu netto gwarantującą uzyskanie nie wyższego współczynnika CUR w porównaniu z technologiami opcjonalnymi w przypadku perspektywy płatnika publicznego będzie cena zbytu netto określona dla porównania LEV z CBZ. W przypadku perspektywy wspólnej będzie to cena zbytu netto określona dla porównania LEV z CBZ-CR.

Tabela 98. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w CUR-ach wynikających ze stosowania porównywanych technologii medycznych

	Levetiracetam Teva, 250 mg x 50 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 250 mg x 100 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 500 mg x 50 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 500 mg x 100 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 750 mg x 50 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 750 mg x 100 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 1000 mg x 50 tabl. powł.	Levetiracetam Teva, 1000 mg x 100 tabl. powł.
Perspektywa płatnika publicznego								
(VP+VPA)-ER								
VP-ER								
CBZ-CR								
CBZ								
Perspektywa wspólna								
(VP+VPA)-ER								

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

VP-ER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CBZ-CR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CBZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Parametry, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i w największym stopniu mogłyby rzutować na wyniki oszacowań to [REDACTED]. Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, osobno dla każdej prezentacji leku Levetiracetam Teva.

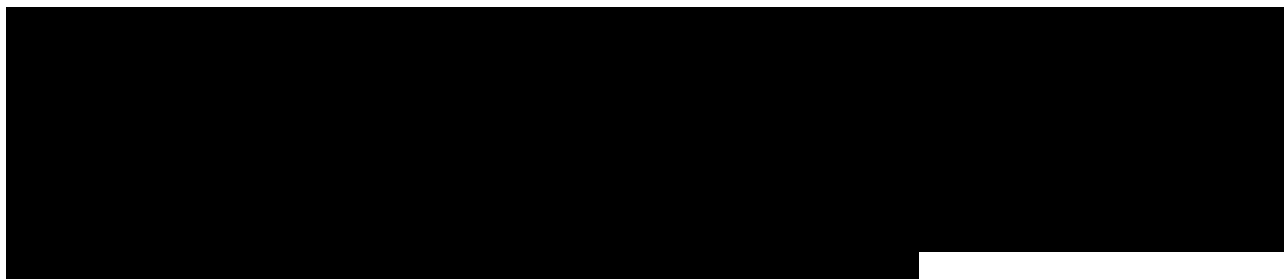
Porównanie LEV vs CBZ



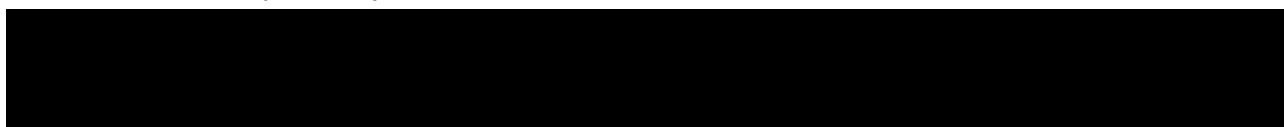
Porównanie LEV vs CBZ-CR



Porównanie LEV vs VP-ER



Porównanie LEV vs (VP+VPA)-ER



Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

[Redacted]

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników przeprowadzono wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej wpływ zmiany wartości następujących parametrów na wartość inkrementalnych kosztów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce lewetyracetamu (produktu 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 horyzoncie czasowym, dokonano analizy CUR, uwzględnionym efektem zdrowotnym było QALY.

W wyniku przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów określono, że terapia z zastosowaniem LEV jest droższa względem 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 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 wynoszą [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej. Zastąpienie terapii **VP-ER 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 LEV** koszty te wynoszą [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej.

Wyniki analiz wrażliwości wykazały, że niepewność parametrów nie wpływa na ocenę opłacalności.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną przedstawiającą roczne koszty stosowania LEV, CBZ-CR oraz (VP+VPA)-ER w hiszpańskim systemie opieki zdrowotnej. Zbieżność pomiędzy publikacją *Rubio 2006* i wynikami przedstawionej analizy dotyczy przewagi kosztowej CBZ-CR i (VP+VPA)-ER nad LEV.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wnioskowanym sposobem refundacji w analizowanym wskazaniu jest wydawanie świadczeniobiorcy leku Levetiracetam Teva za odpłatnością ryczałtową. W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją analizowanej technologii medycznej nie zakładają zmiany obecnych warunków refundacji leku, a jedynie rozszerzenie wskazań refundacyjnych o stosowanie leku w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (aktualne wskazanie refundacyjne to padaczka oporna na leczenie oraz wskazanie pozarejestrycyjne napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia; odpłatność ryczałtowa).

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



W analizie konieczne było określenie wielkości sprzedaży (liczonej względem DDD) leków w analizowanym wskazaniu (tj. karbamazepiny i kwasu walproinowego oraz jego soli) w sytuacji obecnej oraz wyznaczenie prognozy tej sprzedaży w kolejnych latach w horyzoncie czasowym analizy. W tym celu posłużono się danymi historycznymi dostępnymi na stronach NFZ (okres od kwietnia 2007 do kwietnia 2012). Na podstawie dostępnych danych wyznaczono prognozę sprzedaży. Otrzymaną wartość następnie ograniczono, uwzględniając odsetki sprzedaży poszczególnych leków w analizowanym w stanie klinicznym tj. w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Tabela 99. Parametry uwzględnione w oszacowaniu sprzedaży rozważanych leków w analizowanym wskazaniu

Parametr	Odsetek chorych	
Odsetek chorych > 15 r.ż. (Majkowski 2003)	■	
Częstość występowania napadów częściowych lub z ogniskowym początkiem u dorosłych chorych (Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii)	■	
Odsetek chorych leczonych monoterapią	Wariant minimalny (Majkowski 2003)	■
	Wariant prawdopodobny (Jędrzejczak 2005)	■
	Wariant maksymalny (Jędrzejczak 2005)	■
Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych (Majkowski 2005, dane GUS dotyczące przeżycia w populacji ogólnej)	■	

Tabela 100. Prognozowana wielkość sprzedaży analizowanych leków w DDD w horyzoncie czasowym analizy, w wariancie prawdopodobnym

Nazwa substancji	Wariant	Prognozowana wielkość sprzedaży DDD w analizowanym wskazaniu (u chorych nowo zdiagnozowanych)		
		od 03.2013	2014	do 02.2015
Karbamazepina	minimalny	■	■	■
	prawdopodobny	■	■	■
	maksymalny	■	■	■
Kwas walproinowy i jego sole	minimalny	■	■	■
	prawdopodobny	■	■	■
	maksymalny	■	■	■

Perspektywa

Leczenie chorych w analizowanym wskazaniu w Polsce jest współfinansowane przez pacjenta oraz z budżetu podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ lub właściwi ministrowie). Analizę wpływu na budżet wykonano więc z perspektywy poszerzonej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2013 (marzec – grudzień), 2014 (styczeń – grudzień) oraz 2015 (styczeń – luty). Czas ten odpowiada długości obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej przy założeniu rozpoczęcia finansowania z początkiem marca 2013 roku.

Kluczowe założenia

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.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny i maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji stosującej analizowane technologie medyczne w stanie klinicznym rozważanym w analizie oraz od prognozowanej zmiany udziałów w rynku poszczególnych technologii. Wpływ na budżet płatnika publicznego, pacjenta oraz łącznie płatnika publicznego i pacjenta wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Koszty

W analizie wpływu na budżet przedstawiano jedynie koszty różniące dla karbamazepiny, kwasu walproinowego i jego soli oraz lewetyracetamu. Do kosztów tych należą wyłącznie koszty leków. Przyjęto założenie o braku różnic w kosztach związanych ze skutecznością i profilem bezpieczeństwa ocenianych terapii. Dodatkowo założono, że koszt leku i sposób odpłatności nie zmieniają się po objęciu refundacją w nowym wskazaniu. Do określenia limitów refundacyjnych zbudowano prognozę sprzedaży poszczególnych leków i ich udział w grupach limitowych. Obliczono, że w latach 2013-2015 nie zmieniają się podstawy limitu w grupach limitowych dla karbamazepiny, kwasu walproinowego i jego soli oraz lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu.

Należy zauważyć, że w związku z wprowadzeniem Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zakładającej różne wielkości marż hurtowych w latach 2012-2014, ceny analizowanych produktów, wraz z poziomem odpłatności dla pacjenta i wysokością limitu refundacyjnego, przedstawiono w podziale na poszczególne lata: 2013 (marża hurtowa w wysokości 6%) oraz 2014-2015 (marża hurtowa 5%).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 101. 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?	?	Nie stwierdzono wspólnego punktu odniesienia dla danych przedstawionych przez NFZ i wnioskodawcę, w związku z czym dane przedstawione przez płatnika nie zostały one uwzględnione w Analizie weryfikacyjnej agencji
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?	?	Nie uzyskano takich danych z NFZ
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?	TAK	
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 102. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie	██████████

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

stosowana	
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)	

Tabela 103. Koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie

Nazwa substancji	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	2013					2014-2015			
			Cena zbytu netto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit refundacyjny (PLN)	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt NFZ (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit refundacyjny (PLN)	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Kwas walproinowy	Convulex® 150										
	Convulex® 300										
Kwas walproinowy i walproinian sodu	Depakine Chrono® 300										
	Depakine Chrono® 500										
	ValproLEK® 300										
	ValproLEK® 500										
Walproinian magnezu	Dipromal®										
Walproinian sodu	Absenor® 500										
	Absenor® 300										
	Orfiril® 150										
	Orfiril® 300										
	Orfiril® 600										
	Orfiril long® 1000										
	Orfiril long® 150										
	Orfiril long® 300										
	Orfiril® long 500										
	Orfiril® 300 retard										
Karbamazepina	Amizepin® 200										
	Finlepsin® 200										
	Finlepsin® 200 retard										

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Nazwa substancji	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	2013					2014-2015			
			Cena zbytu netto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit refundacyjny (PLN)	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt NFZ (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit refundacyjny (PLN)	Dopłata świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
	Finlepsin® 400 retard										
	Finlepsin® 400 retard										
	Neurotop® retard 300										
	Neurotop® retard 600										
	Tegretol® CR 200										
	Tegretol® CR 400										
	Timonil® 150 retard										
	Timonil® 300 retard										
	Timonil® 600 retard										
Lewetyracetam	Levetiracetam Teva® 250										
	Levetiracetam Teva® 250										
	Levetiracetam Teva® 500										
	Levetiracetam Teva® 500										
	Levetiracetam Teva® 750										
	Levetiracetam Teva® 750										
	Levetiracetam Teva® 1000										
	Levetiracetam Teva® 1000										

Scenariusz istniejący

W scenariuszu „istniejącym” przyjęto, że lewetyracetam w analizowanym wskazaniu nie jest finansowany ze środków publicznych. Chorzy w analizowanym wskazaniu są leczeni karbamazepiną lub kwasem walproinowym i jego solami. W scenariuszu „istniejącym” nie wyszczególniono więc składowej wydatków stanowiącej refundację ceny leku Levetiracetam Teva w leczeniu pacjentów w rozważanym stanie klinicznym.

Tabela 104. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy poszerzonej w scenariuszu istniejącym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny			

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Tabela 105. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Tabela 106. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy pacjenta w scenariuszu istniejącym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Scenariusz nowy

W scenariuszu „nowym” zarówno karbamazepina, kwas walproinowy i jego sole, jak i lewetyracetam są finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Prognozując przejęcie udziałów lewetyracetamu od karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli uwzględniono podział udziałów w sumie sprzedaży Levetiracetamu Teva dla poszczególnych opakowań leku, wykorzystując dane pochodzące z Farmaceutycznej Bazy Danych IMS dotyczące sprzedaży w aptekach w maju 2012 roku. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą sytuacji, w której decyzja o refundacji obejmować będzie wszystkie wielkości opakowań leku Levetiracetam Teva.

Tabela 107. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą lewetyracetamu, karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy poszerzonej w scenariuszu nowym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Tabela 108. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą lewetyracetamu, karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu nowym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Tabela 109. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą lewetyracetamu, karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy pacjenta w scenariuszu nowym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Koszty inkrementalne

Na podstawie kosztów różniących, udziałów w rynku analizowanych technologii w scenariuszach „istniejącym” i „nowym” oraz szacowanej sprzedaży poszczególnych produktów w horyzoncie czasowym analizy, wyznaczono wartość kosztu inkrementalnego, związanego z podjęciem decyzji dotyczącej refundacji produktu Levetiracetam Teva w leczeniu chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych.

Tabela 110. Wpływ na budżet w perspektywie poszerzonej związany z decyzją o refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu (koszty inkrementalne w PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

W wyniku podjęcia decyzji o refundacji lewetyracetamu w omawianym wskazaniu w perspektywie poszerzonej nastąpi wzrost kosztów w porównaniu do sytuacji obecnej, równy w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) ████████ w roku 2013, ████████

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

w roku 2014, oraz w roku 2015.

Rysunek 3. Koszt inkrementalny w perspektywie poszerzonej, związany z decyzją dotyczącą refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu

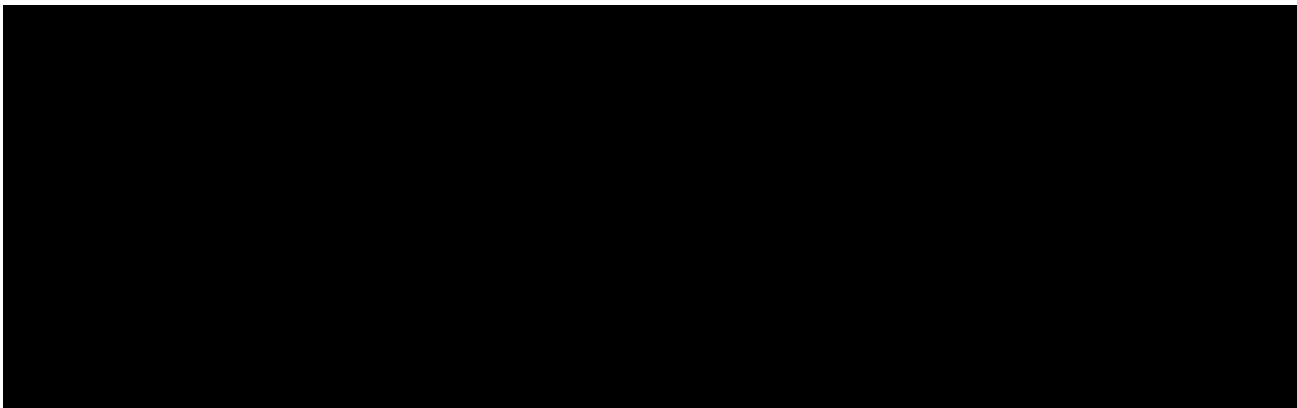
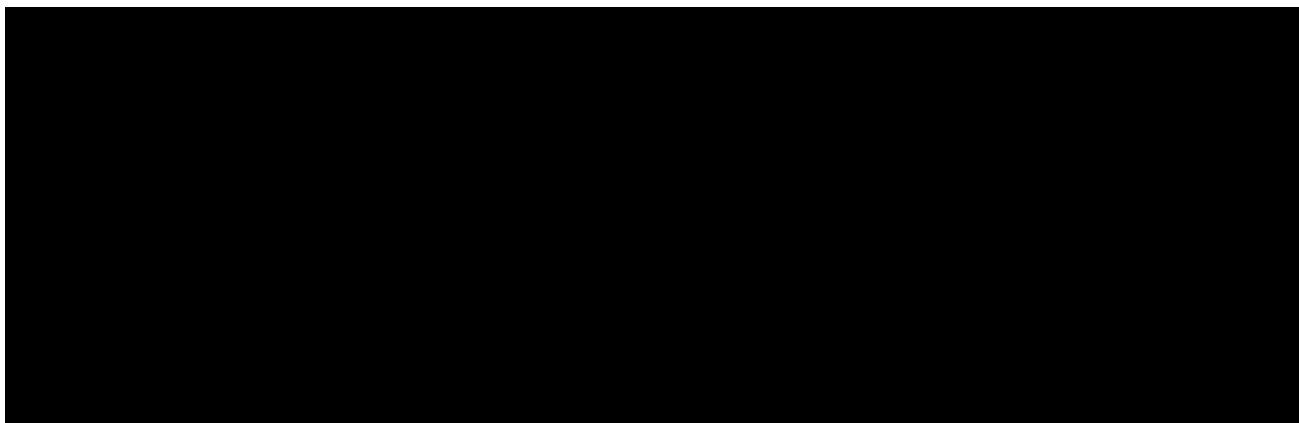


Tabela 111. Wpływ na budżet w perspektywie płatnika publicznego związany z decyzją o refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu (koszty inkrementalne w PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny			
Wariant prawdopodobny			
Wariant maksymalny			

W wyniku podjęcia decyzji o refundacji lewetyracetamu w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego nastąpi wzrost kosztów w porównaniu do sytuacji obecnej, równy w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) w roku 2013, w roku 2014, oraz w roku 2015.

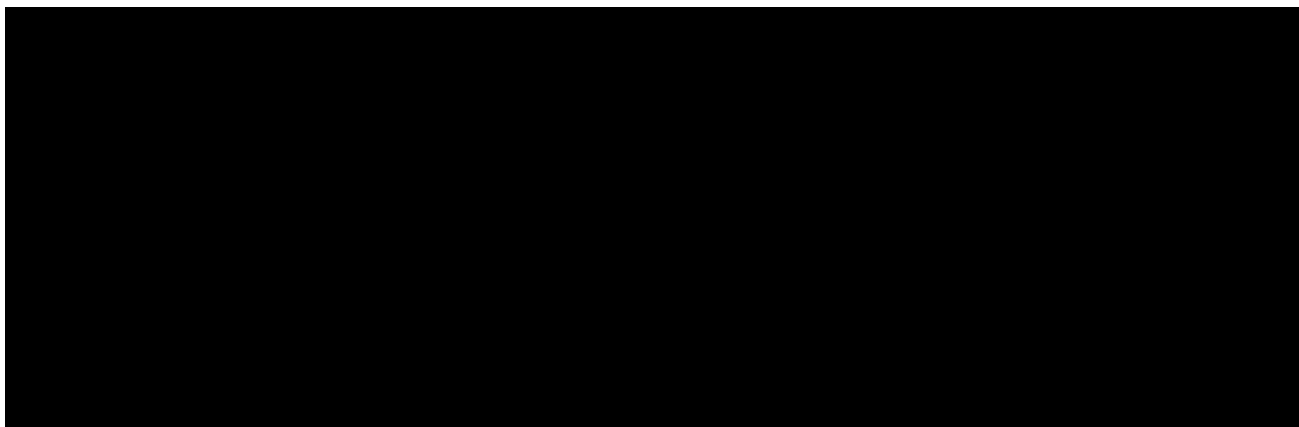
Rysunek 4. Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika publicznego, związany z decyzją dotyczącą refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu

Tabela 112. Wpływ na budżet w perspektywie pacjenta związany z decyzją o refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu (koszty inkrementalne w PLN)

	2013	2014	2015
	marzec-grudzień	styczeń-grudzień	styczeń-luty
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant prawdopodobny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■

W wyniku decyzji refundacyjnej lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta ulegną obniżeniu w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz o ■ w roku 2015.

Rysunek 5. Koszt inkrementalny ponoszony przez pacjenta, związany z decyzją dotyczącą refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva® w analizowanym wskazaniu



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Decyzja dotycząca refundacji leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu powodować będzie wzrost wydatków w perspektywie poszerzonej oraz płatnika publicznego w stosunku do sytuacji obecnej, a w perspektywie pacjenta wystąpią oszczędności.

W przypadku realizacji scenariusza „nowego” w **perspektywie poszerzonej** wystąpi wzrost kosztów na leczenie chorych w rozważanym stanie klinicznym względem scenariusza „istniejącego” równy w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w roku 2013, ok [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.

Przyjęty [redacted] horyzont czasowy oraz błąd w oszacowaniu kosztów monitorowania leczenia budzą zastrzeżenia co do wiarygodności analizy wnioskodawcy.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

[redacted]

[redacted]

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

[REDACTED]

[REDACTED] nie tylko pokrywały wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Levetiracetam Teva® w omawianym wskazaniu lecz również wygenerują dodatkowe oszczędności dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 113.

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

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 114. 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 wydana na podstawie opublikowanych przez NICE wytycznych w 2012 r.)	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 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	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu	Lewetyracetam 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

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

(PBAC), 2008		finansowania).
Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, 2007	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu	Lewetyracetam 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.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 115. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Levetiracetamu (lewetyracetam) w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną 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			+	

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 116. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Czechy	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 1000 mg x 50 tabl. powl.	1909,34 CZK	Neurologia, psychiatria Levetiracetam jest stosowany w leczeniu ataków padaczki u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1. Niedostateczna reakcja terapeutyczna lub nietolerowanie leków przeciwepileptycznych (karbamazepin, lamotrygin, valproát), 2. Duże ryzyko działań niepożądanych lub przeciwwskazania do stosowania leków przeciwepileptycznych pierwszego rzutu, 3. Specyficzne postacie zespołów padaczkowych (np. zespół Lennox-Gastauta, Westa).	nie
Czechy	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 50 tabl. powl.	1431,62 CZK	Neurologia, psychiatria Levetiracetam jest stosowany w leczeniu ataków padaczki u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1. Niedostateczna reakcja terapeutyczna lub nietolerowanie leków przeciwepileptycznych (karbamazepin, lamotrygin, valproát), 2. Duże ryzyko działań niepożądanych lub przeciwwskazania do stosowania leków przeciwepileptycznych pierwszego rzutu, 3. Specyficzne postacie zespołów padaczkowych (np. zespół Lennox-Gastauta, Westa).	nie
Dania	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 1000 mg x 1000 tabl. powl.	Poziom refundacji zależy od poniesionych wydatków na leki i grupy wiekowej	B – lek na receptę, wydawany wyłącznie jednorazowo na podstawie tej samej recepty, o ile nie stwierdzono inaczej. Refundacja oparta na najniższej cenie. Ograniczenia nie występują	nie
Finlandia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 1000 mg x 1000 tabl. powl.	42% (podstawowa refundacja) lub 100% (wyższa refundacja oparta na specjalnych zasadach) dla ograniczonej grupy pacjentów.	Podstawowa refundacja dla wszystkich pacjentów, refundacja na specjalnych zasadach wymaga Oświadczenia B od neurologa 100% refundacja w przypadku padaczki *jako dodatkowy lek dla pacjentów, u których monoterapia nie jest skuteczna *jako monoterapia gdy konwencjonalne leki nie zapewniają równowagi leczenia	nie
Norwegia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 1000 mg x 1000 tabl. powl.	1324,63 NOK (refundacja na poziomie 62% ceny detalicznej)	Zdiagnozowana padaczka częściowa Ograniczenia nie występują	nie
Szwajcaria	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 1000 mg x 1000 tabl. powl.	90%	Brak szczególnych warunków Ograniczenia nie występują	nie

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Szwecja	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 1000 mg x 1000 tabl. powl.	100%	Refundacja na zasadach ogólnych według TLV* Ograniczenia nie występują	nie
Czechy	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 100 tabl. powl.	1397,24 CZK	Neurologia, psychiatria Levetiracetam jest stosowany w leczeniu ataków padaczki u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1. Niedostateczna reakcja terapeutyczna lub nietolerowanie leków przeciwepileptycznych (karbamazepin, lamotrygin, valproát), 2. Duże ryzyko działań niepożądanych lub przeciwwskazania do stosowania leków przeciwepileptycznych pierwszego rzutu, 3. Specyficzne postacie zespołów padaczkowych (np. zespół Lennox-Gastauta, Westa).	nie
Dania	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 100 tabl. powl.	Poziom refundacji zależy od poniesionych wydatków na leki i grupy wiekowej	B – lek na receptę, wydawany wyłącznie jednorazowo na podstawie tej samej recepty, o ile nie stwierdzono inaczej. Refundacja oparta na najniższej cenie. Ograniczenia nie występują	nie
Finlandia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 100 tabl. powl.	42% (podstawowa refundacja) lub 100% (wyższa refundacja oparta na specjalnych zasadach) dla ograniczonej grupy pacjentów.	Podstawowa refundacja dla wszystkich pacjentów, refundacja na specjalnych zasadach wymaga Oświadczenia B od neurologa 100% refundacja w przypadku padaczki *jako dodatkowy lek dla pacjentów, u których monoterapia nie jest skuteczna *jako monoterapia gdy konwencjonalne leki nie zapewniają równowagi leczenia	nie
Norwegia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 100 tabl. powl.	697,75 NOK (refundacja na poziomie 62% ceny detalicznej)	Zdiagnozowana padaczka częściowa Ograniczenia nie występują	nie
Szwajcaria	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 100 tabl. powl.	90%	Brak szczególnych warunków Ograniczenia nie występują	nie
Szwecja	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 500 mg x 100 tabl. powl.	100%	Refundacja na zasadach ogólnych według TLV* Ograniczenia nie występują	nie
Szwecja	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 750 mg x 100 tabl. powl.	100%	Refundacja na zasadach ogólnych według TLV* Ograniczenia nie występują	nie
Dania	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 100 tabl. powl.	Poziom refundacji zależy od poniesionych wydatków na leki i grupy wiekowej	B – lek na receptę, wydawany wyłącznie jednorazowo na podstawie tej samej recepty, o ile nie stwierdzono inaczej. Refundacja oparta na najniższej cenie.	nie

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

			Ograniczenia nie występują	
Norwegia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 100 tabl. powl.	387,38 NOK (refundacja na poziomie 62% ceny detalicznej)	Zdiagnozowana padaczka częściowa Ograniczenia nie występują	nie
Szwecja	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 100 tabl. powl.	100%	Refundacja na zasadach ogólnych według TLV* Ograniczenia nie występują	nie
Węgry	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 100 tabl. powl.	90%	Warunek (punkt 5/a3): w padaczce, w przypadku udokumentowanej oporności na leki wymienione w poprzednich punktach: (5/a1. I 5/a2.) Ograniczenia nie występują	nie
Czechy	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 50 tabl. powl.	491,26 CZK	Neurologia, psychiatria Levetiracetam jest stosowany w leczeniu ataków padaczki u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1. Niedostateczna reakcja terapeutyczna lub nietolerowanie leków przeciwepileptycznych (karbamazepin, lamotrygin, valproát), 2. Duże ryzyko działań niepożądanych lub przeciwwskazania do stosowania leków przeciwepileptycznych pierwszego rzutu, 3. Specyficzne postacie zespołów padaczkowych (np. zespół Lennox-Gastauta, Westa).	nie
Dania	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 50 tabl. powl.	Poziom refundacji zależy od poniesionych wydatków na leki i grupy wiekowej	B – lek na receptę, wydawany wyłącznie jednorazowo na podstawie tej samej recepty, o ile nie stwierdzono inaczej. Refundacja oparta na najniższej cenie. Ograniczenia nie występują	nie
Finlandia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 50 tabl. powl.	42% (podstawowa refundacja) lub 100% (wyższa refundacja oparta na specjalnych zasadach) dla ograniczonej grupy pacjentów.	Podstawowa refundacja dla wszystkich pacjentów, refundacja na specjalnych zasadach wymaga Oświadczenia B od neurologa 100% refundacja w przypadku padaczki *jako dodatkowy lek dla pacjentów, u których monoterapia nie jest skuteczna *jako monoterapia gdy konwencjonalne leki nie zapewniają równowagi leczenia	nie
Norwegia	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 50 tabl. powl.	204,54 NOK (refundacja na poziomie 62% ceny detalicznej)	Zdiagnozowana padaczka częściowa Ograniczenia nie występują	nie
Szwecja	Tak – Levetiracetam Teva (Levetiracetamum), 250 mg x 50 tabl. powl.	100%	Refundacja na zasadach ogólnych według TLV* Ograniczenia nie występują	nie

Levetiracetam Teva (lewetyracetam)

2012

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

*zgodnie z przepisami i regulacjami Komisji ds. Korzyści ze stosowania produktów Farmaceutycznych i Stomatologicznych (TLV)

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparatu Levetiracetam Teva jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (w zależności od kodu EAN). Refundacja w poszczególnych krajach jest na różnym poziomie – dość często jest to poziom 100%. W większości krajów ograniczenia w warunkach refundacji nie występują. W żadnym z krajów nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w jednym kraju (Czechy) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*²³ (w tabeli oznaczone czcionką bold). W Czechach finansowanie Levetiracetam Teva jest ograniczone do: Levetiracetam jest stosowany w leczeniu ataków padaczki u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów: 1. Niedostateczna reakcja terapeutyczna lub nietolerowanie leków przeciwpileptycznych (karbamazepin, lamotrygin, valproát), 2. Duże ryzyko działań niepożądanych lub przeciwwskazania do stosowania leków przeciwpileptycznych pierwszego rzutu, 3. Specyficzne postacie zespołów padaczkowych (np. zespół Lennox-Gastaut, Westa). W kraju tym, w odniesieniu do przedmiotowej technologii nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

²³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 117. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Levetiracetam Teva (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
[REDACTED]	Levetiracetam Teva jest lekiem generycznym posiadającym taką samą dostępność biologiczną jak Keppra, która została zarejestrowana w 1999 roku i od tego czasu jest szeroko stosowana. Lek ten, charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością kliniczną i dobrym profilem bezpieczeństwa. Zgodnie z charakterystyką, lek może być stosowany w napadach częściowych, w tym w napadach z wtórnym uogólnieniem. 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. 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.	Nie ma żadnych danych merytorycznych, które mogłyby być podstawą negatywnej opinii.	Zdecydowanie popieram finansowanie levetiracetamu Teva 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 Teva 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.
[REDACTED]	Obecnie w monoterapii pierwotnej finansowane są wyłącznie karbamazepina CBZ i kwas walproinowy VPA - leki najstarsze, bardzo skuteczne, ale obciążone większą liczbą działań niepożądanych. Levetiracetam, jak również inne leki przeciwpadaczkowe	Zalecenia brytyjskie (NICE2012) zalecają w przypadku napadów częściowych oraz wtórnie uogólnionych jako leki pierwszego rzutu karbamazepinę i lamotryginę, a amerykańskie (Goldenberg 2010) karbamazepinę, fenytoinę, okskarbazepinę i kwas walproinowy.	Powinno być ki ka leków przeciwpadaczkowych, od których można zaczynać leczenie padaczki. Koszty leczenia liczone w krajach, w których opieka medyczna jest prawidłowo wyceniana i znacznie droższe niż w Polsce są hospitalizacje pacjenta i wizyty u specjalisty wykazano, że koszty leczenia

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	<p>lamotrygina, okskarbazepina, topiramata, i gabapentyna są podobnie skuteczne jak VPA i CBZ jako leki w pierwotnej monoterapii. Z punktu widzenia lekarskiego słuszne jest zwiększanie liczby leków, które mogą być zastosowane w takim wskazaniu. Lewetiracetam posiada wystarczającą liczbę badań wskazujących na dobrą skuteczność w pierwotnej monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych.</p> <p>Lewetiracetam nie jest metabolizowany w wątrobie, ale wydalany w większości w postaci niezmienionej z moczem – co wpływa na mniej liczne interakcje farmakokinetyczne, oraz możliwość zastosowania go u chorych w chorobami wątroby.</p> <p>Lewetiracetam w niewielkim stopniu wpływa na czynności poznawcze w porównaniu do VPA – ważne dla młodzieży uczącej się i pracujących zawodowo.</p>	<p>Droga terapia – obecnie według obowiązujących cen, leczenie porównywalnymi średnimi dawkami lewetiracetamu (2x500mg) kosztuje 130zł; kwasu walproinowego 2x500mg 30zł; karbamazepiny 2x400mg 20zł.</p> <p>W badaniach klinicznych stwierdza się, że procent osób obarczonych działaniami niepożądanymi jest porównywalny dla lewetiracetamu i kwasu walproinowego czy karbamazepiny. Porównywalny jest też procent osób przerywających leczenie lewetiracetamem i VPA czy CBZ.</p>	<p>droższymi lekami są porównywalne do kosztów leczenia lekami tańszymi. Należy wziąć też pod uwagę konieczność wykonywania choćby okresowych badań krwi (morfologia, elektrolity, aminotransferazy) u chorych leczonych VPA i CBZ oraz znacznie liczniejsze interakcje z innymi lekami niż w przypadku lewetiracetamu.</p> <p>Z drugiej strony wytyczne brytyjskie i amerykańskie dają pierwszeństwo innym lekom przeciwpadaczkowym w tym wskazaniu.</p> <p>Z mojego punktu widzenia lewetiracetam nie powinien być zarejestrowany w w/w wskazaniu.</p>
	<p>Wskazania powyższe uwzględniane są w wielu europejskich rekomendacjach dotyczących leczenia padaczki (National Institute for Clinical Excellence – NICE, Ekspertki Towarzystwa Neurologicznego w Niemczech, Czechach, Polsce, Europejska Agencja Leków (EMA). Brak znaczących interakcji farmakologicznych i farmakodynamicznych.</p>	<p>Rzadko występujące działania niepożądane. Niewielkie ryzyko wystąpienia u płodu kobiet ciężarnych.</p>	<p>Rozpowszechnienie padaczki w populacji ogólnej wynosi 0,4-0,8%. Efektywność Levetiracetamu w remisji napadów u chorych na padaczkę wpływa istotnie na bezpośrednie lub pośrednie koszty choroby.</p>

Wszyscy eksperci zgodni są w odniesieniu do finansowania leku.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Levetiracetam Teva (lewetyracetam) we wskazaniu: leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką. Zadeklarowany poziom odpłatności to ryczałt. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

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 Teva są przede wszystkim karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramąt, octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, zonisamid. ██████████

Skuteczność kliniczna

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

Skuteczność praktyczna

Bezpieczeństwo stosowania

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W wyniku przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów określono, że terapia z zastosowaniem LEV jest droższa względem 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 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 [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej. Zastąpienie terapii **VP-ER 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 LEV** koszty te wynosić będą od [redacted] w perspektywie płatnika publicznego i od [redacted] w perspektywie wspólnej.

Wyniki analiz wrażliwości wykazały, że niepewność parametrów nie wpływa na ocenę opłacalności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku realizacji scenariusza „nowego” w **perspektywie poszerzonej** wystąpi wzrost kosztów na leczenie chorych w rozważanym stanie klinicznym względem scenariusza „istniejącego” równy w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w roku 2013, ok [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.

Przyjęty [redacted] horyzont czasowy oraz błąd w oszacowaniu kosztów monitorowania leczenia budzą zastrzeżenia co do wiarygodności analizy wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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.

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Źródła

Piśmiennictwo

	Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0
	Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2
	Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0
	Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0
	Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza kliniczna, Wersja 1.2
	Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza kliniczna, Wersja 1.1
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 NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM- /2012, NFZ/CF/DGL/2012/073/0422/V/26442/ALA
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MA-PLR-460-16321-26/JM/12, MZ-PLR-460-16321-42/JM/12, MZ-PLR-460-16321-35/JM/12, AOTM- /2012
3.	Korespondencja z firmą Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.: pisma z dnia 24.09.2012r., 17.10.2012 r.
4.	Opinia , z dnia 08.10.2012 r.
5.	Opinia , z dnia 11.10.2012 r.
6.	Opinia , z dnia 18.10.2012 r.

13. Załączniki

Zał. 1. 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

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiedn krefundowanego w danym wskazaniu.

Zał. 2. Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0

Zał. 3. Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2

Zał. 4. Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0

Zał. 5. Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0

Zał. 6. Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza kliniczna, Wersja 1.2

Zał. 7. Levetiracetam Teva® (lewetyracetam) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza kliniczna, Wersja 1.1

Zał. 8.

Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia	12
Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych	12
Tabela 3. Epidemiologia w opinii ekspertów klinicznych (warunki polskie)	14
Tabela 4. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg International League Against Epilepsy	15
Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych	18
Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	18
Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką	21
Tabela 9. 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.....	22
Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.....	23
Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.....	33
Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy...42	
Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
.....	47
.....	49
.....	51
.....	53
.....	53

.....	53
.....	54
.....	58
.....	59
.....	60
Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne	61
Tabela 27. Jakość życia chorych raportowana w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym baz medycznych	64
Tabela 28. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie płatnika publicznego	64
Tabela 29. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie wspólnej	65
Tabela 30. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie płatnika publicznego	65
Tabela 31. Parametry wykorzystywane w analizie w perspektywie wspólnej	66
Tabela 32. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu zdrowia chorych na padaczkę	67
Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	69
Tabela 34. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	70
Tabela 35. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	71
Tabela 36. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	71
Tabela 37. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	71
Tabela 38. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	71
Tabela 39. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	72
Tabela 40. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	72
Tabela 41. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.) względem CBZ w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	72
Tabela 42. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	73
Tabela 43. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	73
Tabela 44. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	73
Tabela 45. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	73
Tabela 46. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	74
Tabela 47. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	74
Tabela 48. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	74
Tabela 49. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.) względem CBZ-CR w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	74
Tabela 50. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	75
Tabela 51. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	75
Tabela 52. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	76
Tabela 53. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	76

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 54. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	76
Tabela 55. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	76
Tabela 56. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	77
Tabela 57. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.) względem VP-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	77
Tabela 58. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	77
Tabela 59. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 250 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	78
Tabela 60. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	78
Tabela 61. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 500 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	78
Tabela 62. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	79
Tabela 63. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 750 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	79
Tabela 64. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 50 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	79
Tabela 65. Całkowity koszt różniący stosowania LEV (produkt Levetiracetam Teva® tabl. powł., 1000 mg, 100 tabl.) względem (VP+VPA)-ER w analizowanym wskazaniu, w horyzoncie czasowym analizy	79
Tabela 66. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (250 mg x 50 tabl. powł.)	80
Tabela 67. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (250 mg x 100 tabl. powł.)	80
Tabela 68. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (500 mg x 50 tabl. powł.)	80
Tabela 69. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (500 mg x 100 tabl. powł.)	81
Tabela 70. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (750 mg x 50 tabl. powł.)	81
Tabela 71. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (750 mg x 100 tabl. powł.)	81
Tabela 72. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (1000 mg x 50 tabl. powł.)	81
Tabela 73. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii lewetyracetamem, z wykorzystaniem prezentacji Levetiracetam Teva® (1000 mg x 100 tabl. powł.)	82
Tabela 74. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii karbamazepiną ...	82
Tabela 75. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu	82
Tabela 76. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii walproinianem sodu o przedłużonym uwalnianiu	82
Tabela 77. Przedstawienie wartości CUR oraz całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych uzyskiwanych dla terapii preparatem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym walproinian sodu i kwas walproinowy	83
Tabela 78. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej	83
Tabela 79. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	84
Tabela 80. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	84
Tabela 81. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	85

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 82. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	85
Tabela 83. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	86
Tabela 84. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	86
Tabela 85. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	87
Tabela 86. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	87
Tabela 87. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	88
Tabela 88. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	88
Tabela 89. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	89
Tabela 90. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	89
Tabela 91. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	90
Tabela 92. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	90
Tabela 93. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	91
Tabela 94. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych	91
Tabela 95. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	92
Tabela 96. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	92
Tabela 97. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych dla wariantów analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego	93
Tabela 98. Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej w podziale na poszczególne opakowania leku, gwarantująca brak różnicy w CUR-ach wynikających ze stosowania porównywanych technologii medycznych	93
Tabela 99. Parametry uwzględnione w oszacowaniu sprzedaży rozważanych leków w analizowanym wskazaniu	98
Tabela 100. Prognozowana wie kość sprzedaży analizowanych leków w DDD w horyzoncie czasowym analizy, w wariancie prawdopodobnym	99
Tabela 101. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	100
Tabela 102. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej	100
Tabela 103. Koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie	101
Tabela 104. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy poszerzonej w scenariuszu istniejącym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)	102
Tabela 105. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)	103
Tabela 106. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy pacjenta w scenariuszu istniejącym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)	103

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Tabela 107. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą lewetyracetamu, karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy poszerzonej w scenariuszu nowym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN).....	103
Tabela 108. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą lewetyracetamu, karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu nowym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN).....	104
Tabela 109. Wydatki związane z leczeniem chorych w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, kwalifikujących się do stosowania monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych za pomocą lewetyracetamu, karbamazepiny oraz kwasu walproinowego i jego soli, z perspektywy pacjenta w scenariuszu nowym, w latach 2013-2015 w Polsce (PLN)	104
Tabela 110. Wpływ na budżet w perspektywie poszerzonej związany z decyzją o refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu (koszty inkrementalne w PLN).....	104
Tabela 111. Wpływ na budżet w perspektywie płatnika publicznego związany z decyzją o refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu (koszty inkrementalne w PLN).....	105
Tabela 112. Wpływ na budżet w perspektywie pacjenta związany z decyzją o refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu (koszty inkrementalne w PLN)	106
Tabela 113. [REDACTED].....	108
Tabela 114. Rekomendacje refundacyjne.....	108
Tabela 115. 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.....	109
Tabela 116. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	110
Tabela 117. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Levetiracetam Teva (lewetyracetam) napadów częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką	w leczeniu 115

Spis rysunków

[REDACTED].....	95
[REDACTED].....	96
Rysunek 3. Koszt inkrementalny w perspektywie poszerzonej, związany z decyzją dotyczącą refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu.....	105
Rysunek 4. Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika publicznego, związany z decyzją dotyczącą refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva w analizowanym wskazaniu	106
Rysunek 5. Koszt inkrementalny ponoszony przez pacjenta, związany z decyzją dotyczącą refundacji wszystkich opakowań leku Levetiracetam Teva® w analizowanym wskazaniu	107