



Rekomendacja nr 115/2012

z dnia 12 listopada 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
LevetiracetamTeva (levetiracetamum); tabl. powł.: 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**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Uzasadnienie rekomendacji

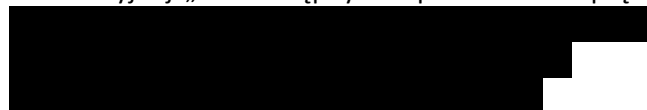
Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu „monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że lewetiracetam wykazuje skuteczność porównywalną z aktualnie refundowanymi komparatorami. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic również w przypadku oceny jakości życia pomiędzy grupami pacjentów przyjmującymi lewetiracetam i komparatory oraz w ogólnej ocenie zdrowia.

Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku lewetiracetam określa sposób stosowania i wskazanie w którym wnioskuje o finansowanie leku ze środków publicznych, jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, z kategorią dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym”



Problem zdrowotny

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 otoczenie.

Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy zmienionych patologicznie komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki.

Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych (ogniskowych); są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

Napady częściowe proste powstają wówczas, gdy wyładowania napadowe pojawiają się na ograniczonym i często wyodrębnionym obszarze kory mózgowej, tzw. ognisku padaczkorodnym.

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 uogólnionym.

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

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Większość napadów trwa krótko (<2 min) i ustępuje samoistnie.

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. Leczenie zwykle trwa wiele lat, często przez całe życie.

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.

U około połowy pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. Jednak około 30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie farmakologiczne, którą rozpoznaje się w przypadku nieskuteczności dwóch prawidłowo wybranych i odpowiednio stosowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (monoterapii lub w leczeniu skojarzonym). Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w ogólnej populacji.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi około 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się poniżej 16. roku życia.

Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (około 50% przypadków padaczki powyżej 65. roku życia) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.).

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji.

Badania in vitro wykazały, że lewetiracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach in vitro wykazano, że lewetiracetam wiąże się z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmitterów. Interakcja lewetiracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Aktualnie lewetiracetam jest dostępny w aptece na receptę z ryczałtowym poziomem odpłatności w zakresie wskazań rejestracyjnych objętych refundacją: padaczka oporna na leczenie, oraz w zakresie wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją: napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia.

Lewetiracetam jest wnioskowany do refundacji w monoterapii leczenia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

Wskazania rejestracyjne lewetiracetamu obejmują monoterapię w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Ponadto produkt leczniczy Levetiracetam Teva jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką.
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Alternatywne technologie medyczne

Z przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i przeglądu leków aktualnie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, lekami stanowiącymi alternatywę dla produktu Levetiracetam Teva są przede wszystkim: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramata, octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, zonisamid.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była analiza skuteczności i bezpieczeństwa lewetiracetamu

częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u chorych w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką.

jednak poza chorymi z napadami częściowymi lub wtórnie uogólnionymi, włączani byli do niego także chorzy z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi bez wyraźnego początku ogniskowego.

Zidentyfikowano ograniczenia włączonych badań i analizy polegające na: włączaniu chorych ze wszystkimi rodzajami napadów padaczkowych, młodszych niż zdefiniowana populacja docelowa, braku określenia rasy osób biorących udział w badaniu, stosowaniu różnych okresów obserwacji, wcześniejszym podawaniu innych leków przeciwpadaczkowych, itp. Ze względu na brak odpowiednich badań, niemożliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lewetiracetamu i kwasu walproinowego oraz walproinianu sodu o standardowym uwalnianiu.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego preparatu Levetiracetam Teva, bardzo często występujące działania niepożądane pojawiające się podczas stosowania preparatu to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, senność, bóle głowy. Objawy niepożądane pojawiające się często to: 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.

Agencja wykonała przeszukanie stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Nie odnaleziono informacji innych niż przedstawione w analizie wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena 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.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, analizę kosztów konsekwencji, współczynniki kosztów-żyteczności (CUR) oraz analizę wrażliwości.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W celu oceny opłacalności stosowania poszczególnych opakowań produktu Levetiracetam Teva we wskazanej populacji chorych zastosowano analizę 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.

Na podstawie wyników badań klinicznych wykorzystanych w analizie klinicznej należy wnioskować, że efekt zdrowotny związany ze stosowaniem LEV występuje tylko podczas przyjmowania leku, stąd koszty i efekty zdrowotne różniące oceniane technologie medyczne występują w trakcie trwania terapii. W związku z powyższym, w celu oceny opłacalności stosowania terapii lewetyracetamem względem komparatorów u chorych w wieku powyżej 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, w analizie ekonomicznej uznano za zasadne przyjęcie [REDAKTOWANE] horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. W analizie minimalizacji kosztów brano pod uwagę wyłącznie koszt leków, stanowiący bezpośredni koszt medyczny, różniący oceniane technologie lekowe.

W przedstawionych dodatkowo współczynnikach kosztów-użyteczności (CUR) uwzględniono wszystkie bezpośrednie koszty medyczne (nie tylko te różniące). Oprócz kosztu leków uwzględniono koszt monitorowania chorych. W analizie nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych oraz diagnozowania chorych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza progowa wykazała, że w perspektywie płatnika publicznego.:

[Redacted text block]

[REDAKOWANE]

Oszacowanie współczynników CUR [PLN/QALY], z perspektywy płatnika publicznego

[REDAKOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

W oparciu o analizowane materiały należy uznać, że analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne. Nie dowodzą one jednak wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, a zatem zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Levetiracetam Teva® (lewetiracetam), 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, wskazanie pozarejestacyjne- napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia; odpłatność ryczałtowa).

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy poszerzonej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy,

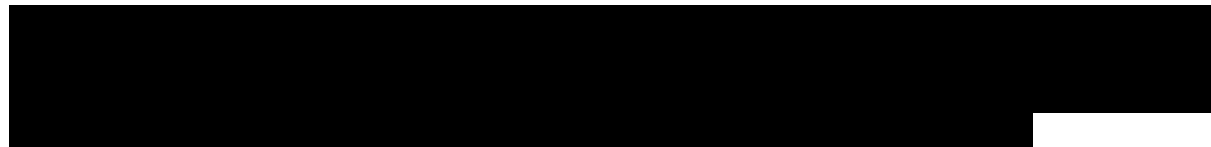
W analizie wpływu na budżet rozważono dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której Levetiracetam Teva nie jest refundowany w omawianym wskazaniu. Chorzy otrzymują karbamazepinę oraz kwas walproinowy i jego sole.

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.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono jedynie koszty różniące dla karbamazepiny, kwasu walproinowego i jego soli oraz lewetiracetamu. Do kosztów tych należą wyłącznie koszty leków.



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla przedmiotowej technologii i wnioskowanego wskazania.

Odnaleziono 2 pozytywne i 2 negatywne rekomendacje finansowe.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2012). Lewetiracetam nie jest opłacalny według danych z czerwca 2011 r. Agencja NICE negatywną rekomendację argumentowała tym, iż koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2012 r., aby lewetiracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2008). Levetiracetam jest rekomendowany na podstawie analizy minimalizacji kosztów lamotryginy i lewetiracetamu w tak samo skutecznych dawkach – 2887 mg dla lewetiracetamu i 296 mg dla lamotryginy. W 2010 r. nastąpiła zmiana poziomu finansowania).

Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, 2007 - Lewetiracetam 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 lewetiracetam 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 było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC, ponadto producent nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Haute Autorité Santé (HAS), Francja, 2009 - Rada Przejrzystości zaleca włączenie levetiracetamu na listę leków refundowanych przez National Insurance oraz do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i różnych służbach publicznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, preparat Levetiracetam Teva jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA. Refundacja w poszczególnych krajach jest na różnym poziomie – 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*. W Czechach finansowanie Levetiracetam Teva jest ograniczone do stosowania 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 odniesieniu do przedmiotowej technologii, w Czechach nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28 sierpnia 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16321-26/JM/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 250 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879106; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 250 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879076; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 500 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879199; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 500 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879168; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 750 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879250; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 750 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879281; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 1000 mg; 100 szt.; kod EAN 5909990879373; Levetiracetam Teva (levetiracetamum); tabl. powł.: 1000 mg; 50 szt.; kod EAN 5909990879342, we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (levetiracetam)(EAN 5909990879342) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam)(EAN 5909990879342) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: [REDACTED]/2012. 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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.