



Rekomendacja nr 115/2013

z dnia 9 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vetira, levetiracetam, roztwór doustny, 100 mg/ml jedna butelka po 300 ml+strzykawka o poj. 10 ml, we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vetira, levetiracetam, roztwór doustny, 100 mg/ml jedna butelka po 300 ml+strzykawka o poj. 10 ml, EAN 5909990935901, 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 Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vetira (lewetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. W ślad za sugestią Rady Przejrzystości, Prezes wskazuje na konieczność obniżenia ceny leku.

Wnioskowany produkt leczniczy w postaci tabletek jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” we wskazaniach: padaczka, padaczka lekooporna.

Brak finansowania ze środków publicznych postaci płynnej lewetiracetamu ogranicza możliwość stosowania leku u osób z utrudnionym przyjmowaniem stałych doustnych postaci farmaceutycznych leku we wnioskowanym wskazaniu.

Z uwagi na kilkakrotnie wyższe koszty leczenia lewetiracetamem w porównaniu z technologiami stosowanymi obecnie we wnioskowanym wskazaniu, a przy porównywalnej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, cena leku Vetira powinna ulec znacznemu obniżeniu.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Vetira, lewetiracetam, roztwór doustny, 100 mg/ml jedna butelka po 300 ml+strzykawka o poj. 10 ml, EAN



5909990935901, we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE], z deklarowanym poziomem odpłatności: ryczałt, w ramach grupy limitowej [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Padaczka to występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę. Specjalna Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej zaproponowała podział etiologiczny padaczek obejmujący trzy kategorie: genetyczne, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznanne. Kategorie te odnoszą się do zespołów charakteryzujących się zarówno napadami uogólnionymi, jak i częściowymi lub o symptomatologii mieszanej.

Można przyjąć, że w Polsce częstość występowania padaczki wynosi ok. 1 proc. ogólnej populacji; oznacza to, że mamy ok. 400 tys. chorych na padaczkę. Jeżeli jednak uwzględnimy wystąpienie przynajmniej jednego napadu w ciągu całego życia człowieka to liczby te wzrastają do 5 proc., co oznacza, że w Polsce 2 mln ludzi miało bądź będzie miało jeden napad padaczkowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetiracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetiracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Wnioskowane wskazanie obejmuje monoterapię w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania: jako terapia wspomagająca w: leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką; leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną; leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.



Alternatywna technologia medyczna

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

Wybrane komparatory to leki obecnie refundowane, należą do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej i są zalecane przez polskie i zagraniczne organizacje, natomiast inne refundowane leki w Polsce: diazepam, primidon, fenobarbital, fenytoina, etosuksymid, klonazepam mają mały udział w rynku i powoli wychodzą z użycia ze względu na swoje działania niepożądane.

Alternatywne technologie medyczne to walproinian sodu, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, klonazepam i fenytoina.

Skuteczność kliniczna

Ograniczeniem analizy klinicznej według wnioskodawcy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi, aktywnymi komparatorami: karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

W analizie wnioskodawcy dowiedziono biorównoważności lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek (badanie Coupez 2003, 2004), a następnie porównano lewetiracetam (w postaci tabletek) z karbamazepiną i lamotryginą (w postaci tabletek). Takie postępowanie zostało uznane za zasadne. Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników.

Wnioskodawca porównując lewetiracetam z karbamazepiną i lamotryginą wskazał, że lewetiracetam okazał się istotnie statystycznie lepszy w następujących punktach końcowych: ukończenie leczenia i udziału w badaniu, kontynuacja leczenia, rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem) oraz rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (badania randomizowane: NCT00438451, Guido 2007, Brodie 2007), natomiast istotnie statystycznie gorszy w rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Trinka 2012). W przypadku oceny jakości życia lewetiracetam okazał się istotnie statystycznie lepszy od karbamazepiny i lamotryginy w wielu punktach kontrolnych.

Podsumowując, lewetiracetam jest istotnie statystycznie i klinicznie podobnie skuteczny oraz bezpieczny w porównaniu do karbamazepiny i lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Skuteczność praktyczna

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

Bezpieczeństwo stosowania

Lewetiracetam to bezpieczny lek, którego działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są senność i zmęczenie (Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira). W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazano, że lewetiracetam to lek o podobnym profilu bezpieczeństwa do karbamazepiny i lamotryginy, wykazujący poprawę lub pogorszenie w niektórych punktach końcowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji - założono dla wnioskowanej terapii oraz komparatorów taki sam LY oraz QALY. Przy braku różnic w wynikach zdrowotnych zestawiono koszty i konsekwencje zastosowania porównywanych technologii lekowych z określeniem różnicy w koszcie całkowitym. Przeprowadzono również estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 analizie wnioskodawcy dowiedziono biorównoważności lewetiracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek.

Wnioskodawca porównując lewetiracetam z karbamazepiną i lamotryginą wskazał, że lewetiracetam okazał się istotnie statystycznie lepszy w następujących punktach końcowych: ukończenie leczenia i udziału w badaniu, kontynuacja leczenia, rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem) oraz rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira (lewetiracetam, roztwór doustny, EAN 5909990935901) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u

pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2017 roku.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców rozszerzenia grona refundowanych wskazań do stosowania ocenianego produktu o monoterapię napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na poziomie [redacted] w latach kolejnych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted]

1.

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania lewetiracetamu, wszystkie były pozytywne oraz 4 rekomendacje finansowe, z czego 2 były pozytywne i 2 negatywne. Agencja NICE negatywną rekomendację uzasadniła tym, iż koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2011 r., aby lewetiracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2011) wskazała, że badań klinicznych z zastosowaniem lewetiracetamu w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych jest niewiele, stąd dostępne dane ograniczają możliwość wyciągnięcia wniosków. W 2 badaniach RCT wyniki wskazują, że lewetiracetam jest podobnie skuteczny co karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu i lamotrygina w zakresie redukcji napadów padaczkowych u dorosłych pacjentów. Ponadto, są przesłanki, że pacjenci leczeni lewetiracetamem są bardziej skłonni do kontynuowania leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe.

Haute Autorité Santé (HAS 2010) podkreśla, że w ramach 2 badań obserwacyjnych prowadzonych z udziałem pacjentów z padaczką leczonych lewetiracetamem w ramach monoterapii lub terapii wspomagającej wykazano skuteczność leczenia w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych i wzrostu odpowiedzi na leczenie. Większość pacjentów leczono z powodu napadów częściowych, analizowane populacje obejmowały zarówno dorosłych, jak i dzieci. Lewetiracetam był również dobrze tolerowany przez pacjentów. W oparciu o wyniki obu badań agencja HAS rekomendowała przedłużenie zezwolenia na częściową refundację leku.

Scottish Medicines Consortium (SMC 2007) informuje, że w uwzględnionym w raporcie HTA badaniu klinicznym wykazano, że lewetiracetam w dawce 1 000 mg/dobę był porównywalnie skuteczny ($p > 0,05$) do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 400 mg/dobę w zakresie całkowitej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 6 i 12 miesięcy leczenia. Lewetiracetam był również dobrze tolerowany przez pacjentów, częściej wywoływał działania niepożądane natury psychicznej (depresję, nerwowość, bezsenność), ale rzadziej wywoływał reakcje skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu. Na podstawie wyników badania zalecane jest stosowanie lewetiracetamu w monoterapii nowo zdiagnozowanej

padaczki z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi lub nie u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, zarówno w postaci tabletek, jak i roztworu doustnego.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2012) - Nie należy rekomendować.

Lewetiracetam nie jest opłacalny wg kosztów z czerwca 2011 r. Należy stosować lewetiracetam, pod warunkiem, że koszt nabycia tego leku 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.

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

Według Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2008) lewetiracetam jest rekomendowany na podstawie analizy minimalizacji kosztów lamotryginy i lewetiracetamu w tak samo skutecznych dawkach – 2887 mg dla lewetiracetamu i 296 mg dla lamotryginy.

Według Scottish Medicines Consortium (SMC 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 korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC, ponadto producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14222-13/JA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Vetira, lewetiracetam, roztwór doustny, 100 mg/ml jedna butelka po 300 ml+strzykawka o poj. 10 ml, EAN 5909990935901, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, 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 183/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Vetira (lewetiracetam) 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 183/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Vetira (lewetiracetam) 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 AOTM-DS-4350-5. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam), roztwór doustny we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.