



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 246/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.

w sprawie oceny leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990662555  
we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia  
z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją  
leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) kod EAN 5909990662555 we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.*



**Uzasadnienie**

*Lakoamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.*

*Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakoamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakoamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakoamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakoamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków.*



*Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.*

*Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.*

*Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.*

#### **Przedmiot wniosku**

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555; Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662593; Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662623; Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod EAN 5909990662661; Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod EAN 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

Niniejsze stanowisko dotyczy dawki i opakowania: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod EAN 5909990662555.

#### **Problem zdrowotny**

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą mieć miejsce zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka oporna to nieskuteczność dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów. Zapadalność wynosi ok. 50-70/100 000/rok, a częstość występowania – ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, a lekooporną postać ma ok. 20-30%.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon

komórkowych. Lakoamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako komparator dla lakoamidu w populacji chorych w wieku  $\geq 16$  lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) w analizie wnioskodawcy wskazano retygabinę. Jest to jedyna technologia alternatywna aktualnie finansowania ze środków publicznych w podobnym do wnioskowanego wskazania (różnice w wieku pacjentów). W świetle informacji pochodzących z wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wybór komparatora należy uznać za prawidłowy.

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca włączył do analizy 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakoamidu w bezpośrednim porównaniu z placebo (Ben-Manachem 2007, Halasz 2009 i Chung 2010) oraz 3 badania RCT bezpośrednio porównujące retygabinę z placebo (Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011). Następnie przeprowadził porównanie pośrednie lakoamidu (LCM) z retygabiną (RET) poprzez wspólny komparator – placebo. Wyniki analizowano z uwzględnieniem podziału na wskazane w ChPL dawki lakoamidu: 200 mg/d i 400 mg/d oraz retygabiny: 600 mg, 900 mg i 1200 mg.

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem a retygabiną w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. Według wnioskodawcy natomiast stosowanie LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 powodowało porównywalną redukcję częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. W przypadku mediany procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni, nie wykonywano porównania pośredniego, stąd niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków o przewadze któregośkolwiek z leków.
- Stosowanie LCM 200 powodowało  $\geq 50\%$  oraz  $\geq 75\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.
- W grupie LCM 200 odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej w porównaniu do grupy RET 1200, przy czym poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr RD.
- Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabiną w zakresie  $\geq 50$  i  $< 75\%$  oraz  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych. Według wnioskodawcy natomiast odsetek chorych z  $\geq 50\%$  i  $< 75\%$  oraz  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.
- W grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr RD.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww. punktów końcowych.

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania lakoamidu i retygabiny nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze któregośkolwiek z leków.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie oceniono skuteczności praktycznej lakozamidu. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego obejmowały jedynie badania RCT.

### Bezpieczeństwo stosowania

- Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- ZN powodujące przerwanie leczenia rzadziej występowały w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200 (poziom istotności statystycznej osiągnięty jedynie przez parametr RD)
- Według wnioskodawcy ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach. Osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że CZN występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900. Wniosków tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych.
- Amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- Zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200. Zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 (poziom istotności statystycznej osiągnęły jedynie parametry RD).
- Senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900. Senność rzadziej występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do RET 900 i RET 1200 (jedynie parametry RD osiągnęły poziom istotności statystycznej).
- Drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900.
- Zmęczenie istotnie statystycznie rzadziej występowało w grupie LCM 200 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900. Zmęczenie rzadziej występowało w grupie LCM 400 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900 (tylko wyniki RD osiągnęły poziom istotności statystycznej).
- Niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200.
- Wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww. zdarzeń niepożądanych.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną pod kątem występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi, bólu głowy, zaburzeń koordynacji ruchowej, astenii, zawrotów głowy z uczuciem wirowania, podwójnego widzenia i nudności, Jednocześnie należy podkreślić, iż w opinii wnioskodawcy ww zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Wśród najczęściej występujących w grupie lakozamidu zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach były: zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, ból głowy, senność, zmęczenie, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności i wymioty.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia lakozamidem wymienionych w ChPL Vimpat były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena kosztów stosowania lakozamidu w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w porównaniu do retygabiny.

[Redacted] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w rocznym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®, UCB) w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym (2014-2016 r.).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczeniami analizy są: nieprzedstawienie wariantu oszacowań dla lakozamidu w oparciu o dane epidemiologiczne

[Redacted]

oraz założenie niewłaściwej podstawy w grupie limitowej – [Redacted] (przeprowadzono oszacowania własne AOTM).

[Redacted]

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Kliniczne wytyczne brytyjskie NCGC/NICE 2012 oraz robocze polskie PTE 2012 zalecają lakozamid w leczeniu III rzutu napadów ogniskowych (częściowych), niemieckie (DGN 2012) w terapii wspomagającej w padaczce ogniskowej, natomiast polskie (PTN 2011) w przypadku napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez.

Dwie rekomendacje refundacyjne (Francja, Szkocja) pozytywnie odnosiły się do finansowania lakozamidu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w połączeniu z innymi lekami p/padaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia. Trzy kolejne rekomendacje (Kanada, Australia i Nowa Zelandia) były pozytywne z ograniczeniami, które dotyczyły m.in. leczenia pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana lub u których występują nieakceptowalne działania niepożądane po stosowaniu innych leków. Odnaleziono także dokument PBAC z 2011, w którym odrzucono wniosek o rozszerzenie obecnej listy PBS o leczenie lakozamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziałującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Rafał Suwiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-22/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, listopad 2013.

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

1. Nie dotyczy.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vedim Sp.z.o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Vedim Sp.z.o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Vedim Sp.z.o.o.).