



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid)
we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia
gwarantowanego**

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.

Uzasadnienie

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.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Vimpat® (lakoamid). Leczenie padaczki w III rzucie” nr AOTM-OT-433-15.¹

W 2009 r. Vimpat® uzyskał negatywną rekomendację Rady Konsultacyjnej (stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.) w leczeniu padaczki lekoopornej ze względu na: niedokładnie poznany mechanizm działania, efektywność kliniczną porównywalną z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16. roku życia, brak wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu, wysokie koszty leczenia.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłym zaburzeniem charakteryzującym się różnego typu nawracającymi napadami padaczkowymi. Drgawki mogą być spowodowane nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów.¹ Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego, występującą u ok. 1% populacji na świecie. Wskaźnik występowania nowych zachorowań na padaczkę w Polsce wynosi 50–70 chorych na 100 tys.²

Nie istnieje jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedna z przyjętych pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez dwa lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).² Zgodnie z inną definicją przyjmuje się, że oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch leków przeciwpadaczkowych pierwszego wyboru stosowanych dostatecznie długo i w odpowiednich dawkach.³ Do czynników predysponujących do wystąpienia padaczki lekoopornej należy ujawnienie



się choroby przed pierwszym rokiem życia, duża częstość napadów do czasu rozpoczęcia leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory.²

Obecna standardowa terapia

Podstawową metodą leczenia padaczki jest właściwa farmakoterapia. Terapię rozpoczyna się od monoterapii lekiem tzw. pierwszego rzutu - zwykle solami kwasu walproinowego lub karbamazepiną. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego można modyfikować leczenie przez zwiększenie dawki stosowanego leku, zmianę leku na inny lub zastosowanie terapii skojarzonej. Jednak u około 30% pacjentów, pomimo włączenia prawidłowego leczenia, nadal utrzymują się napady padaczkowe.⁴ Obecnie w Polsce żaden dostępny lek przeciwpadaczkowy nie ma wskazania do stosowania w III rzucie. W tym wskazaniu stosowane są leki należące do leków nowszych – refundowanych w leczeniu padaczki lekoopornej lub stymulacji nerwu błędnego (II rzut leczenia). U niektórych chorych z napadami ogniskowymi III rzut leczenia polega na wykonaniu zabiegu chirurgicznego lub jak ostatnio głębokiej stymulacji mózgu.¹ W leczeniu padaczki lekoopornej stosuje się monoterapię lekiem drugiego wyboru lub leczenie skojarzone najczęściej dwoma różnymi lekami (terapia dodana). Najczęściej w terapii dodanej do leku tradycyjnego dodaje się jeden z leków nowej generacji. Leczenie farmakologiczne padaczki lekoopornej jest trudne i często nieskuteczne. Wraz z każdym kolejnym niepowodzeniem prawidłowo prowadzonej monoterapii znacząco zmniejsza się prawdopodobieństwo opanowania napadów po zastosowaniu następnego leku. Ocenia się, że po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch pierwszych leków pierwszego wyboru wynosi ono zaledwie 5-10%. Z tego powodu w przypadkach potwierdzonej lekooporności należy rozważyć wykonanie zabiegu chirurgicznego.³

Odnaleziono trzy zagraniczne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania lakozamidu. Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi (NICE, 2012 r.)⁴ lakozamid uzyskał status alternatywnego leku dodanego. Wytyczne amerykańskie (Goldenberg, 2010 r.)⁵ zalecają w przypadku napadów częściowych prostych, złożonych oraz wtórnie uogólnionych jako leki pierwszego rzutu karbamazepinę, fenytoinę, okskاربazepinę i kwas walproinowy. Terapią alternatywną może być jeden z 13 innych leków, w tym lakozamid. Według rekomendacji francuskiej (HAS, 2009)⁶ nie ma dowodów na to, że lakozamid przynosi jakikolwiek postęp terapeutyczny w stosunku do dostępnych leków przeciwpadaczkowych.

Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem substancji czynnych stosowanych we wskazaniu padaczka oporna na leczenie: Gabapentinum, Lamotriginum, Levetiracetamum, Oxcarbazeplinum, Tiagabinum, Topiramatum, Vigabatrinum.¹

Opis świadczenia

Lakozamid (grupa farmaceutyczna: inne leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N03AX18) należy do aminokwasów funkcjonalizowanych. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został poznany. Badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych. Lek ten jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat. Produkt jest dostępny w postaci tabletek powlekanych (50, 100, 150 i 200 mg), syropu (15 mg/ml) i roztworu do wstrzykiwań (10 mg/ml). Lek należy przyjmować dwa razy na dobę.⁷

Vimpat (lakozamid) został zatwierdzony w drodze procedury centralnej w dniu 29 sierpnia 2008 r. Jest wskazany w leczeniu uzupełniającym napadów drgawkowych częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów z padaczką w wieku od lat 16. Vimpat® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.¹

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena skuteczności klinicznej lakozamidu dodanego do dotychczasowego leczenia w terapii napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych w bezpośrednim porównaniu ze stosowaniem innego aktywnego

leczenia lub placebo u chorych od 16 r.ż. Celem dodatkowym była analiza subpopulacji chorych, którzy mogą odnieść największą korzyść z zastosowanego leczenia. W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano trzy randomizowane badania kliniczne RCT (opisane w sześciu publikacjach). Dane z wybranych publikacji uzupełniono danymi pochodzącymi z pełnych raportów z badań klinicznych otrzymanych od firmy wnioskującej oraz z raportów dostępnych na stronie <http://www.clinicalstudyresults.org>.¹

Poszczególne subpopulacje chorych zdefiniowano w zależności od typu napadu padaczkowego oraz liczby i rodzaju przyjmowanych wcześniej leków (były to jednak analizy post-hoc). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lakozamid z aktywnym komparatorem (head-to-head). Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczyły porównania grupy przyjmującej lakozamid z grupą kontynuacją dotychczasową terapię w skojarzeniu z placebo. Do oceny jakości życia użyto kwestionariusz QOLIE-31 oceniający zdrowie u osób chorych na padaczkę, w analizie wykorzystano także wskaźniki ogólnej oceny klinicznej – ocena lekarza (CGIC) oraz ocena pacjenta (PGIC).

Wykazano 50% redukcję częstości napadów padaczkowych na korzyść grupy przyjmującej lakozamid w dawce 200 mg/d (RR=1,41 (95% CI: 1,07; 1,85) p=0,01). Różnice w pozostałych punktach końcowych (zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni, 75%, 100% redukcja napadów padaczkowych częściowych, poprawa kliniczna – ocena lekarza (CGIC), poprawa kliniczna – ocena chorego (PGIC), poprawa oceny jakości życia (QOLIE-31)) nie były istotne statystycznie. Na korzyść lakozamidu w dawce 400 mg/d wykazano istotne statystycznie różnice w następujących punktach końcowych: procentowa redukcja częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni (WMD=-8,24 (95% CI: -16,41; -0,07) p=0,05 – na granicy statystycznej istotności), 50% redukcja częstości napadów padaczkowych (RR=1,80 (95% CI: 1,43; 2,25) p<0,001), 75% redukcja częstości napadów padaczkowych (RR=2,09 (95% CI: 1,42; 3,07) p<0,001), 100% redukcja częstości napadów padaczkowych (RR=3,15 (95% CI: 1,00; 9,96) p=0,05 – na granicy istotności statystycznej), poprawa kliniczna – ocena lekarza (RR=1,26 (95% CI: 1,13; 1,42) p<0,001), poprawa kliniczna – ocena chorego (RR=1,25 (95% CI: 1,08; 1,44) p=0,002). Nie wykazano przewagi przy pomiarze oceny jakości życia wg QOLIE-31 oraz zmianie częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni.

Skuteczność lakozamidu w poszczególnych subpopulacjach była zróżnicowana. Istotnie statystyczne różnice na korzyść lakozamidu w dawce 400mg/d wykazano w odniesieniu zarówno do 50%, jak i 75% redukcji napadów padaczkowych w subpopulacjach:

- chorych z napadami padaczkowymi częściowymi złożonymi;
- chorych z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi;
- chorych wcześniej przyjmujący 4-6 leki przeciwpadaczkowe;
- chorych wcześniej przyjmujący 7 i więcej leków przeciwpadaczkowych;
- chorych stosujący dodatkowo 2 leki przeciwpadaczkowe;
- chorych po wykluczeniu tych, którzy przerwali leczenie podczas fazy zwiększania dawki;
- chorych leczonych lekami z grupy blokerów kanałów sodowych;
- chorych leczonych innymi lekami niż blokery kanałów sodowych.

Natomiast dla lakozamidu w dawce 200 mg/d wykazano różnice istotnie statystyczne w odniesieniu do 50% redukcji napadów padaczkowych w subpopulacjach:

- chorych z napadami padaczkowymi częściowymi złożonymi;
- chorych z napadami padaczkowymi częściowymi wtórnie uogólnionymi;
- chorych przyjmujący wcześniej 7 i więcej leki przeciwpadaczkowe;
- chorych stosujący dodatkowo 2 leki przeciwpadaczkowe;
- chorych po wykluczeniu tych, którzy przerwali leczenie podczas fazy zwiększania dawki;
- chorych leczonych lekami z grupy blokerów kanałów sodowych.

Dla 75% redukcji napadów padaczkowych wykazano różnicę istotnie statystyczną na korzyść lakozamidu w dawce 200 mg/d tylko w populacji chorych stosujących dodatkowo 3 leki przeciwpadaczkowe.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 14 RCT, jednego badania nierandomizowanego z grupą kontrolną, 21 badań opisowych, raportu PSUR oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.^{1,7}

W Charakterystyce Produktu Leczniczego do najczęściej występujących działań niepożądanych lakozamidu ($\geq 10\%$) zaliczono: zawroty głowy, bóle głowy, podwójne widzenie, nudności; często ($< 10\%$ i $> 1\%$) występują: depresja, stany splątania, bezsenność, zaburzenia: równowagi, koordynacji ruchowej, pamięci, poznawcze, senność, drżenie, oczopląs, hipestezja, dyzartria, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, wymioty, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, suchość w jamie ustnej, świąd, wysypka, bolesne skurcze mięśni, zaburzenia chodu, osłabienie, zmęczenie, drażliwość, upadki, uszkodzenia skóry. Pozostałe działania niepożądane występujące rzadziej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Metaanaliza danych pochodzących z części włączonych RCT wykazała, że w grupie przyjmujących lakozamid istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występują: zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane – łącznie, zaburzenia oka – ogólnie, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, zaburzenia układu nerwowego – ogólnie, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zawroty głowy z uczuciem wirowania, zaburzenia koordynacji, zaburzenia ucha i błędnika-ogólnie, badania diagnostyczne, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej-ogólnie, zaburzenia żołądka i jelit-ogólnie, nudności, wymioty, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania-ogólnie, zmęczenie, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach-ogólnie, ból głowy, senność, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia-ogólnie, astenia, zakażenia i zarażenia pasożytnicze-ogólnie, zaburzenia metabolizmu i odżywienia-ogólnie, drżenie, zaburzenia pamięci, oczopląs, zapalenie zatok. Dowody naukowe o niższej wiarygodności w większości potwierdzają uzyskane wyniki.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności stosowania lakozamidu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej w porównaniu z grupą kontynuującą dotychczasową terapię w skojarzeniu z placebo, opartą na lekach refundowanych w Polsce w subpopulacji chorych, w której lakozamid był dodawany do dwóch wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych (III linia leczenia padaczki) oraz w której lakozamid był dodawany niezależnie od liczby wcześniej nieskutecznie stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

W modelu decyzyjnym przyjęto 2-letni horyzont czasowy, pomimo że wyniki leczenia i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Wyodrębniono trzy stany zdrowotne: 100% redukcja częstości napadów w porównaniu do wartości wyjściowej, 50% redukcja częstości napadów oraz wycofanie z leczenia z powodu braku skuteczności lub ciężkich działań niepożądanych; każdemu stanowi przypisano inną użyteczność. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika i pacjenta, uwzględniono jednak wyłącznie koszty medyczne.

Koszt zyskania QALY dla subpopulacji chorych, w której lakozamid jest dodawany do dwóch leków przeciwpadaczkowych, tj. w III linii leczenia, przy zastąpieniu terapii standardowej leczeniem z zastosowaniem lakozamidu z perspektywy wspólnej (w nawiasie: z perspektywy płatnika) oszacowano na █████ zł (█████ zł), a koszt uniknięcia napadu padaczkowego – na █████ zł (█████ zł). W analizie wrażliwości, przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, założenia optymistyczne spowodowały redukcję kosztu QALY do █████ zł, zaś w wariancie skrajnie pesymistycznym koszt QALY oszacowano na █████ zł. Parametrem o największym wpływie było prawdopodobieństwo skuteczności terapii.

Koszt zyskania QALY dla populacji chorych z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi niezależnie od liczby wcześniejszej nieskutecznie stosowanych leków przeciwpadaczkowych przy zastąpieniu terapii standardowej leczeniem z zastosowaniem lakozamidu

z perspektywy wspólnej (w nawiasie: z perspektywy płatnika) oszacowano na █████ zł (█████ zł), a koszt uniknięcia napadu padaczkowego – na █████ zł (█████ zł). W analizie wrażliwości, przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, założenia optymistyczne spowodowały redukcję kosztu QALY do █████ zł, zaś w wariancie skrajnie pesymistycznym koszt QALY oszacowano na █████ zł.

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny była ocena wpływu na system ochrony zdrowia w wyniku finansowania ze środków publicznych lakozamidu w leczeniu III rzutu padaczki. W analizie porównywano scenariusz istniejący ze scenariuszem, w którym lakozamid wydawano by za opłatą ryczałtową do wysokości limitu ceny chorym z padaczką lekooporną, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, uwzględniono zarówno perspektywę płatnika, jak i pacjenta. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, pominięto inne koszty medyczne, w tym koszty monitorowania chorych oraz leczenia działań niepożądanych uznając, że nie różnicują one analizowanych scenariuszy. W analizie wrażliwości wzięto pod uwagę jedynie zmianę udziału lakozamidu na rynku leków na padaczkę, nie uwzględniono innych zmiennych, takich jak np. ceny leku.

Przewidywane całkowite obciążenie budżetowe związane z refundacją lakozamidu oszacowano na (w nawiasie: scenariusz minimalny; maksymalny): █████ zł (█████ zł; █████ zł), █████ zł (█████ zł; █████ zł) i █████ zł (█████ zł; █████ zł) w latach 2012-2014 – łącznie █████ zł (█████ zł; █████ zł). Z perspektywy pacjenta w związku z refundacją lakozamidu wygenerowane oszczędności oszacowano na █████ zł (█████ zł; █████ zł), █████ zł (█████ zł; █████ zł) i █████ zł (█████ zł; █████ zł) w kolejnych latach – łącznie █████ zł (█████ zł; █████ zł).

Lakozamid jest refundowany w 22 krajach europejskich oraz w Kanadzie, Nowej Zelandii i Australii.¹ Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania lakozamidu ze środków publicznych ze Szkocji (SMC 2009 r.)⁸, Francji (HAS 2009 r.)¹³, Kanady (CEDAC 2011 r.)¹², Nowej Zelandii (PTAC 2010 r.)^{10,11} i Australii (PBAC 2010 r.)⁹.

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

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport Nr: AOTM-OT-433-15 „Vimpat® (lakozamid). Leczenie padaczki w III rzucie”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Białecka M., et al. Znaczenie polimorfizmu genu MDR-1 w patogenezie i leczeniu padaczki lekoopornej. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2005; 39, 6: 476–481
3. *Choroby wewnętrzne* pod. red. prof. Andrzeja Szczeklika, Padaczka, str. 1913-1920, Kraków 2006
4. Kurkowska-Jastrzębska I, et. al. Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. *Farmakoterapia W Psychiatrii I Neurologii*, 2005, 1, 25-31
5. Wytyczne NICE - The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, National Clinical Guideline Centre – January 2012
6. Goldenberg MM. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures - Etiology, Diagnosis and Treatment. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010; 35(7):392-415
7. Rekomendacja HAS (Haute Autorite de Sante)-Commission De La Transparence - Vimpat®- (lakozamid), 2009
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Vimpat® (lakozamid)
9. Rekomendacja SMC - Scottish Medicines Consortium – lacosamid (Vimpat®), 2009
10. Rekomendacja Australian Government – Department of Health and Ageing, 2010
11. Rekomendacja Pharmaceutical Management Agency – Nowa Zelandia, 2011
12. Rekomendacja PTAC – Meeting minutes, 2010
13. Rekomendacja The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), 2011
14. Rekomendacja HAS (Haute Autorite de Sante)-Commission De La Transparence - Vimpat®- (lakozamid), 2009