

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

## RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LEVETIRACETAM (KEPPRA®) ATC N03AX14

### Presentata da

→ Prof. Giulio Rosati, componente della Commissione PTR, a supporto di precedente relazione presentata dal Prof. Francesco Marrosu, Sezione Neurologia - Università degli studi di Cagliari

**In data** 24 gennaio 2007

### Per le seguenti motivazioni (sintesi dalle considerazioni di Prof. Rosati):

1. Si tratta di un farmaco di fascia A indicato come monoterapia nel trattamento dei pazienti epilettici che manifestano crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione
2. Si tratta di un farmaco dimostratosi efficace nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente (30 % dei casi) e anche in monoterapia delle crisi miocloniche e del mioclono post anossico.
3. Si tratta di un farmaco che, qualora associato ad altri antiepilettici (fenobarbital, carbamazepina, valproato, lamotrigina etc.) non interagisce con la farmacocinetica di questi ultimi evitando problemi talora difficili da governare.

## INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON LEVETIRACETAM

Le epilessie sono sindromi caratterizzate dalla comparsa di crisi epilettiche spontanee (non provocate) che si ripetono nel tempo. Le crisi epilettiche si distinguono in crisi parziali (semplici, complesse, parziali con secondaria generalizzazione) e crisi generalizzate (crisi di assenza, miocloniche, cloniche, toniche, atoniche, tonico-cloniche). Le epilessie possono essere di natura genetica o acquisita.

In Italia, come negli altri paesi industrializzati, la prevalenza dell'epilessia è intorno a 6 casi/1000 abitanti. L'incidenza è di 40-50 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno, con picchi particolarmente elevati nel primo anno di vita ed elevati nella prima e seconda decade e oltre i 60 anni di età. Per la sua alta frequenza e le sue implicazioni medico- sociali, l'epilessia è inclusa in Italia tra le malattie sociali.

Il 75% dei pazienti epilettici trattati in modo corretto va incontro a una remissione completa o soddisfacente delle crisi. Nella metà di questi pazienti, qualora non si siano manifestate crisi per 3-5 anni, la terapia può essere sospesa. In un'alta percentuale di casi la sospensione della terapia non determina la ricomparsa delle crisi. Il 25% dei pazienti sviluppa invece un quadro clinico cronico, non controllato dai farmaci (farmacoresistenza). I pazienti farmacoresistenti candidati alla terapia neurochirurgica sono una minoranza. L'individuazione di farmaci antiepilettici sempre più efficaci resta pertanto un obiettivo di grande rilevanza nel settore dell'epilessia.



### STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Lo scopo del trattamento è la prevenzione della crisi epilettica con una posologia efficace di uno o più farmaci antiepilettici. A volte è richiesta una terapia che associ due o più antiepilettici contemporaneamente, questa dovrebbe essere utilizzata solo quando la monoterapia con i numerosi farmaci alternativi si è dimostrata inefficace.

**Crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria;** Carbamazepina, lamotrigina, sodio valproato e fenitoina sono i farmaci di prima scelta per le crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate e per le crisi parziali. Quando un farmaco non riesce a controllare la crisi, si può adottare una multiterapia associando farmaci come gabapentin, topimarato, o vigabatrim.

**Crisi generalizzate**

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna  
Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

**Crisi tonico cloniche (grande male):** i farmaci di scelta sono carbamazepina lamotrigina , fenitoina e sodio valproato. Per i pazienti che presentano crisi tonico-cloniche nell'ambito di una sindrome epilettica generalizzata primaria il sodio valproato è il farmaco di 1° scelta.

**Crisi di assenza (piccolo male):** i farmaci di scelta sono etosuccimide e sodio valproato Il valproato è inoltre molto efficace nel trattamento delle crisi tonico-cloniche che possono coesistere con crisi di assenza nell'epilessia generalizzata primaria.

**Crisi miocloniche:** il sodio valproato è il farmaco di scelta, possono essere utilizzati anche clonazepam, etosuccimide o lamotrigina.



## INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

### Indicazioni terapeutiche recepite dall'AIFA :

Si sottolinea che l'AIFA non ha inserito a carico del SSN tutte le indicazioni terapeutiche approvate dall'EMA per l'utilizzo del Keppra. L'impiego in monoterapia è stato recepito solo per la formulazione endovenosa ma per rapporto costo/efficacia sfavorevole il farmaco è stato classificato in classe C, limitandone inoltre l'impiego all'ambito ospedaliero.

### **Keppra 500 mg e 1000 mg compresse rivestite con film** (Classe A SSN)

è indicato come:

- Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in adulti e adolescenti dai 16 anni di età con epilessia.

**Keppra 100 mg/ml soluzione endovenosa** (Classe C per sfavorevole rapporto costo/beneficio viene inoltre specificato che tale formulazione è un'alternativa quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale)

è indicato:

- come monoterapia nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in adulti e bambini dai 4 anni di età con epilessia.
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;

### **Keppra 100 mg/ml soluzione orale** (Classe A)

è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in adulti e bambini dai 4 anni di età con epilessia.



## EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

Levetiracetam è un farmaco antiepilettico derivato pirrolidinico analogo del piracetam, registrato con procedura centralizzata europea come terapia aggiuntiva negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai quattro anni nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria.

Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiarito, ma sembra non essere correlato a quello di altri antiepilettici.

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

Il levetiracetam è stato oggetto di 3 studi multicentrici principali (uno statunitense, due europei), controllati, randomizzati, in doppio-cieco condotti su un totale di 904 pazienti con una storia di epilessia parziale refrattaria (da un minimo di 1 ad un massimo di 2 anni), in trattamento con uno o più farmaci antiepilettici tradizionali.

Il criterio principale di valutazione di efficacia adottato è stata la riduzione mediana delle crisi settimanali, mentre come misura di esito secondaria la percentuale di responders (la percentuale di pazienti con una diminuzione minima del 50% degli attacchi convulsivi).

La durata degli studi è stata di 18 settimane (1° studio) e 16 settimane (gli altri due), 4 delle quali dedicate alla individualizzazione della posologia e 12 o 14 di trattamento a dose fissa.

**Nel primo studio**<sup>1</sup>, 294 pazienti sono stati randomizzati a levetiracetam 1.000mg/die, a levetiracetam 3.000mg/die o a placebo.

Tra i pazienti trattati con levetiracetam si è osservata un riduzione del 26% (1.000mg/die) e del 30% (3.000mg/die) nella frequenza delle crisi rispetto al placebo.

La percentuale di responders è stata rispettivamente del 37% e del 39,8% contro il 7,4% con placebo.

Undici pazienti trattati con levetiracetam sono risultati completamente liberi da crisi contro nessuno assegnato al placebo.

**Il secondo studio**<sup>2</sup> ha confrontato levetiracetam alla dose di 1.000mg/die (n=106) e 2.000mg/die (n=105) con placebo (n=111). La diminuzione del numero di attacchi convulsivi rispetto al placebo è stata del 17,1% (1.000mg/die) e del 21,4% (2.000mg/die), mentre la percentuale di responders è risultata rispettivamente del 20,8% e del 35,2% contro il 6,3% osservato con placebo.

**Nell'ultimo studio**<sup>3</sup>, in cui 3.000mg/die di levetiracetam (n=180) sono stati confrontati con placebo (n=104), nei pazienti trattati col farmaco si è osservata una riduzione del 23% del numero delle crisi rispetto al placebo, mentre la percentuale di responders è stata del 39,4% contro il 14,4% con placebo.

L'analisi dei dati provenienti dai tre studi ha permesso di dimostrare la superiorità del farmaco rispetto al placebo a tutti i dosaggi considerati, (dosaggi però superiori a 3 g/die non hanno evidenziato vantaggi in termini di efficacia) sia nel produrre una diminuzione della frequenza delle crisi di almeno il 50% che nel produrre una completa libertà dalle crisi.

Una revisione<sup>4</sup> della letteratura (pubblicata nel 20056), (4 studi randomizzati, 1.023 soggetti di età superiore ai 16 anni) ha osservato che l'aggiunta di levetiracetam al trattamento abituale riduceva significativamente la frequenza delle crisi rispetto all'aggiunta di placebo. La tabella seguente riassume i principali risultati.

Farmaco	Dose in mg/die	RR (IC 95%) riduzione >50% della frequenza delle crisi	RR (IC 95%) sospensione del trattamento	RR (IC 95%) eventi avversi	Commento
levetiracetam (adulti)	1.000-3.000	3,78 (2,62-5,44)	1,21 (0,88-1,66)	vertigini 2,5 (1,16-5,41) infezione 1,76 (1,03-3,02)	4 studi randomizzati; i risultati di modelli di regressione non forniscono stime attendibili sulla risposta a dosi specifiche

In terapia aggiuntiva il levetiracetam è risultato in tutti gli studi più efficace del placebo nel trattamento delle crisi parziali e delle crisi miocloniche.



## VALUTAZIONE COMPARATIVA CON L'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Uno studio multicentrico di non inferiorità (marginale di non inferiorità del 15%), condotto in doppio cieco, a gruppi paralleli è stato pubblicato<sup>5</sup> a febbraio 2007 e ha confrontato levetiracetam per os verso carbamazepina cp a rilascio controllato somministrati in monoterapia.

I pazienti inclusi nello studio erano pazienti con prima diagnosi di epilessia e sono stati randomizzati a ricevere levetiracetam da 500 -1500 mg due volte al giorno (n=285) o alla formulazione a rilascio controllato di carbamazepina da 200 a 600 mg (n=291).

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriapr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriapr@regione.sardegna.it)

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

I pazienti che raggiungevano l'endpoint primario (libertà di crisi per almeno sei mesi) continuavano il trattamento per ulteriori sei mesi.

La libertà dalle crisi per un periodo di sei mesi è stata ottenuta nel 73% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72.8 % dei pazienti trattati con carbamazepina; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0,2% (95% CI: 7,8 – 8.2). In entrambi i gruppi sono stati rilevati eventi avversi di modesta entità, 14.4% con Levetiracetam e 19.2 % con Carbamazepina a lento rilascio.

I pazienti che hanno raggiunto l'end point primario nei primi sei mesi di trattamento, hanno proseguito per ulteriori 6 mesi (un anno intero complessivo) ottenendo uno status di libertà da attacchi nell'80.01% per Levetiracetam e 85,4% per Carbamazepina. I risultati sono stati ottenuti utilizzando le dosi efficaci più basse.

Conclusioni: Levetiracetam produce tassi di libertà dalle crisi a sei mesi non inferiori a quelli prodotti dalla Carbamazepina a rilascio controllato in pazienti con epilessia di nuova diagnosi.



## VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il levetiracetam presenta un buon profilo di tollerabilità non presenta interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con altri farmaci.

L'impiego in monoterapia si è rivelato efficace in modo non inferiore alla carbamazepina, ma il rapporto costo beneficio è fortemente spostato a favore di quest'ultima. (Il trattamento con levetiracetam costa circa 10 volte di più). Per queste motivazioni il trattamento in monoterapia è stato collocato dall'AIFA in classe C riportando esplicitamente lo sfavorevole rapporto costo-beneficio.

Revisioni sistematiche hanno riportato che in soggetti con epilessia parziale che non rispondono al trattamento abituale l'aggiunta di un secondo farmaco (gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrin o zonisamide) riduce la frequenza delle crisi, ma aumenta la frequenza degli eventi avversi rispetto all'aggiunta di placebo. Non esistono attualmente prove sufficienti su cui basare una scelta tra i vari farmaci da associare.



## COSTO DEI FARMACI:

Confronto con i costi della carbamazepina generica, in riferimento ai dosaggi ed ai tempi di trattamento presenti nello studio di confronto (feb. 2007)

Levetiracetam	500 – 1500 mg bid	da 88,13	a 254.3	euro
Carbamazepina	200 – 600 mg cr bid	da 8,18	a 24.54	euro

Costo al pubblico di un trattamento di 30 giorni al dosaggio minimo e massimo indicato nello studio

**La spesa in Sardegna del Levetiracetam per l'anno 2006 è stata di € 970.211,73 che rappresenta il 13,12 % della spesa totale per i farmaci antiepilettici del gruppo N03AX in classe A**

Espressione circa l'inserimento in PTR :     

 = proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

### Per le seguenti motivazioni:

il Levetiracetam è inserito nel PTR come terapia aggiuntiva alla terapia standard per ridurre la frequenza delle crisi epilettiche parziali e per il trattamento delle epilessie farmaco-resistente.

Commissione PTR

c/o Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna  
Via Roma 223, 09123 Cagliari

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: [san.segreteriapr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriapr@regione.sardegna.it)

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Approvata nella seduta della Commissione PTR del 23.05.07

Si precisa che l'impiego in monoterapia è stato approvato dall'AIFA solo per la forma iniettiva, e riservato all'uso in ambito ospedaliero, in quanto non ha dimostrato la superiorità rispetto alla carbamazepina e sono ancora pochi i dati degli studi disponibili. La forma iniettiva dovrà essere richiesta con RMP.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cereghino JJ et al. Levetiracetam for partial seizure: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55:236-42.
2. Shorvon SD et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41:1179-86.
3. Ben-Menachem et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41:1276-83.
4. Marson A. et al, *Epilepsy Clin Evid* 2006;15:1-3
5. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):402-8.