



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Lakozamid we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.15.2022

Data ukończenia: 11.05.2022 r.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 3 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 4 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 6 |
| 3.1. Terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej | 6 |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 6 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 7 |
| 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej..... | 12 |
| 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 14 |
| 4. Źródła..... | 16 |
| 5. Załączniki..... | 17 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 17 |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 19 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportów nr: BOR.434.20.2016 i OT.4321.23.2019, na podstawie których zostały wydane pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr: 205/2016 z dnia 18.07.2016 r. oraz nr: 170/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku, w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej (ICD-10: C96.2).

Źródło: *ORP 205/2016 i 170/2019 raporty BOR.434.20.2016, OT.4321.23.2019*

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zarejestrowane wskazanie

Lakozamid jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.

Źródło: *ChPL Vimpat (lakozamid), EMA/CHMP/775890/2017*

2. Rekomendacje kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji nr OT.4321.23.2019, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono w dniu 4.05.2022 r. wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących leczenia padaczki.

Przeszukano następujące źródła:

- *Agency for Healthcare Research and Quality* (<https://www.ahrq.gov/>),
- *American Academy of Neurology (AAN)* (<https://www.aan.com>),
- *American Epilepsy Society (AES)* (<https://www.aesnet.org/>),
- *Australian Clinical Practice Guidelines* (<https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal>),
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>),
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>),
- *GIN* (<https://www.g-i-n.net/>),
- *Institute for Clinical Systems Improvement* (<https://www.icsi.org/guidelines/>),
- *Polskie Towarzystwo Epileptologii* (<http://www.epilepsy.org.pl/>),
- *Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych* (<http://www.ptnd.pl/>),
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>),
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>),
- *Trip DataBase* (<http://www.tripdatabase.com>),
- *Medycyna Praktyczna*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 2 rekomendacje kliniczne dotyczące m.in. leczenia padaczki u dzieci.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| <p>NICE 2022r. (UK)</p> | <p>Wytyczne dotyczą diagnostyki oraz leczenia padaczki u dzieci i dorosłych. W dokumencie nie przedstawiono zaleceń dla populacji zgodnej z ocenianą: „po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej”.</p> <p>Jeśli monoterapia u osób z padaczką ogniskową jest nieskuteczna, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia uzupełniającego do terapii pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina; • lakozamid; • lamotrygina; • lewetiracetam; • okskarbazepina; • topiramate; • zonisamid; <p>Jeśli pierwszy wybór okaże się nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje terapii dodanej do pierwszej linii. Terapia dodana powinna zostać zastosowana po nieskuteczności 2 prób monoterapii. Lakozamid u pacjentów w wieku <4 lat jest stosowany of-label. W dokumencie dodatkowo zwrócono uwagę, iż m.in. lakozamid może prowadzić do nasilenia napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Draveta oraz zespołem Lennox-Gastauta</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p> |
| <p>SIGN 2021 (Szkocja)</p> | <p>Wytyczne dotyczą diagnostyki oraz leczenia padaczki u dzieci i młodzieży. W dokumencie nie przedstawiono zaleceń dla populacji zgodnej z ocenianą: „po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej”.</p> <p>Lakozamid jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w NHSScotland jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez uogólnienia u pacjentów z padaczką w wieku 16 lat i starszych. Stosowanie lakozamidu jest ograniczone do pacjentów z padaczką oporną.</p> |

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|------------------|---|
| | a leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających odpowiednie doświadczenie w w leczeniu padaczki. Lakozamid jest wymieniany jako jedna z opcji leczenia dodanego, której stosowanie można rozważyć w 3 linii. |
| | <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i> |

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.04.2022 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4321.23.2019. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania informacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci poniżej 16 lat z padaczką ogniskową

Interwencja: lakozamid

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy badań eksperymentalnych, obserwacyjnych i opisowych oraz badania eksperymentalne, obserwacyjne i opisowe.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd Cochrane dotyczący m.in. skuteczności lakozamidu u dzieci i młodzieży z ogniskową padaczką oporną na leczenie. Odnaleziono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia, które zostało również uwzględnione w przeglądzie Cochrane.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| <p>Farkas 2019</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Brak danych</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p>Badanie RCT 3 fazy, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych.</p> <p>Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji lakozamidu dołączonego do terapii, u dzieci i młodzieży z niekontrolowaną padaczką ogniskową.</p> <p>Interwencja:</p> <p>Lakozamid lub placebo</p> <p>Schemat leczenia był uzależniony od wieku i wagi pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci < 30 kg: 8 do 12 mg/kg/dzień doustnego roztworu lakozamidu/placebo (dwa razy na dzień); pacjenci ≥ 30 kg do < 50 kg 6 do 8 mg mg/kg/dzień doustnego roztworu lakozamidu/placebo (dwa razy na dzień); pacjenci ≥ 50 kg: 300 do 400 mg/dzień w lakozamidu/placebo w postaci tabletek (dwa razy na dzień). <p>Uczestników podzielono w stosunku 1:1 na grupy otrzymujące lakozamid lub placebo.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Badanie składało się z 8-tygodniowego okresu wstępnego, 16-tygodniowego okresu leczenia (6-tygodniowe miareczkowanie, 10-tygodniowy okres podtrzymujący), 4-tygodniowy okres zmniejszania dawki/okres przejściowy oraz 30-dniowy okres obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥1 miesiąc do ≤17 lat; proste lub złożone napady ogniskowe udokumentowane w zapisie EEG oraz badanie MRI lub CT zgodne z rozpoznaniem padaczki; u uczestnika konieczne było wystąpienie średnio ≥2 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem bez napadów nie dłuższym niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed wejściem do okresu wstępnego; podczas badania u uczestnika musiały wystąpić ≥ 2 napady częściowe podczas 8-tygodniowego okresu wstępnego, aby został kwalifikowany do randomizacji w trakcie 2 wizyty; pacjent musiał przed rozpoczęciem badania być leczony za pomocą stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych (AED); dzienny schemat dawkowania jednocześnie stosowanego leku z grupy AED musi być stały przez okres ≥ 4 tygodni przed okresem wstępnym badania <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejszy udział w badaniu klinicznym lakozamidu, lub innych leków, w okresie 2 miesięcy poprzedzających przedmiotowe badanie; stan padaczkowy z napadami drgawkowymi w okresie 2 miesięcy poprzedzających przedmiotowe badanie ; zespół Lennox-Gastaut; | <p>Pierwszorządowe:</p> <p>Skuteczność</p> <p>Zmiana częstości napadów ogniskowych w ciągu 28 dni od okresu wstępnego do okresu podtrzymującego</p> <p>Zmniejszenie częstości napadów ogniskowych o 50% lub więcej od okresu wstępnego do okresu podtrzymania.</p> <p>Odsetek uczestników, u których nastąpiło zmniejszenie częstości napadów ogniskowych o 25% do < 50%, 50% do 75% lub > 75% od okresu wstępnego do okresu podtrzymania.</p> <p>Zmniejszenie częstości napadów ogniskowych od okresu wstępnego do okresu podtrzymania.</p> <p>Proporcja uczestników, u których nie wystąpiła zmiana (między < 25% zmniejszeniem a < 25% zwiększeniem) częstości napadów ogniskowych od okresu wstępnego do okresu podtrzymania.</p> <p>Częstości napadów ogniskowych okresu wstępnego do okresu podtrzymania.</p> <p>Odsetek uczestników, u których wystąpił wzrost (≥ 25%) częstości napadów ogniskowych od okresu wstępnego do okresu podtrzymania.</p> <p>Zmiana częstości napadów ogniskowych na 28 dni od okresu wstępnego do okresu leczenia (miareczkowanie i okres podtrzymujący).</p> <p>Odsetek dni bez napadów w okresie podtrzymywania leczenia</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none">• pierwotna padaczka uogólniona;• zaburzenia napadowe mieszane;• napady wyłącznie gorączkowe;• tylko napady nocne• padaczka wtórna do postępującej choroby mózgu lub choroby neurodegeneracyjnej; | |
|--|--|---|--|

Tabela 3. Opis i wyniki przeglądu systematycznego *Babar 2021 (Cochrane Colaboration)*

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|--|--|---|
| <p>Babar 2021 (Cochrane Colaboration)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>The Cochrane Collaboration</p> <p>Autorzy badania zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i tolerancji lakozamidu jako terapii dodatkowej u dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką ogniskową.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> styczeń do 22.08.2019 (bazy objęte wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, ClinicalTrials.gov, ICTRP)</p> | <p><u>Populacja:</u> pacjenci pediatryczni i dorośli z lekooporną padaczką ogniskową.</p> <p><u>Interwencja:</u> lakozamid</p> <p><u>Komparatory:</u> dowolne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lakozamidu u dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką ogniskową</p> <p><u>Metodyka:</u> do przeglądu włączono randomizowane badania kontrolo dotyczące zastosowania lakozamidu jako terapii dodanej u osób z lekooporną padaczką ogniskową</p> <p><u>Inne:</u> włączono wszelkie publikacje niezależnie od języka</p> | <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Do publikacji włączono pięć badań (2199 uczestników). Ryzyko błędu we wszystkich badaniach było niskie lub niejasne. Wszystkie badania były kontrolowane placebo i oceniano w nich dawki od 200 mg do 600 mg na dobę.</p> <p>W jednym badaniu oceniano lakozamid u dzieci, wszystkie pozostałe badania dotyczyły dorosłych.</p> <p>Czas trwania badań wynosił od 24 do 26 tygodni. We wszystkich badaniach stosowano odpowiednie metody randomizacji i prowadzono je metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, jakość dowodów dla poszczególnych parametrów oceniono jako umiarkowaną do dużej, z wyjątkiem „braku napadów padaczkowych”, dla której jakość dowodów była niska.</p> <p>Padaczka lekooporna:</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Wartość RR dla 50% lub większej redukcji częstotliwości napadów u pacjentów stosujących lakozamid vs placebo wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 1,75 (95%CI: 1,55; 2,08) – wynik na podstawie danych z 5 badań RCT, dowody o wysokim stopniu pewności; <p>Wartość RR dla braku występowania napadów, dla wszystkich dawek lakozamidu vs placebo wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 2,27 (95%CI: 1,35; 3,83) – wynik na podstawie danych z 5 badań RCT, dowody o niskim stopniu pewności; <p>Wartość RR dla zaprzestania terapii dla wszystkich dawek lakozamidu vs placebo wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 1,57 (95%CI: 1,24; 1,98) – wynik na podstawie danych z 5 badań RCT, dowody o umiarkowanym stopniu pewności; <p>Po przeprowadzeniu analizy wrażliwości, szacowana wielkość efektu dla większości wyników nie uległa istotnej zmianie. Jednak w przypadku braku napadów braku, RR wzrosło prawie dwukrotnie po wyłączeniu danych pochodzących od dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> RR = 4,04, (95%CI: 1,52; 10,73) <p>U osób przyjmujących lakozamid prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby napadów o 50% lub więcej było prawie dwukrotnie większe niż u osób przyjmujących placebo.</p> <p>U osób przyjmujących lakozamid dwukrotnie częściej nie występowały żadne napady, w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------|----------|-------------------|---|
| | | | <p>Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lakozamidu, występujące IS częściej względem placebo, obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia koordynacji: RR = 6,12 (99%CI: 1,35; 27,77); • niewyraźne widzenie: RR = 4,65 (99%CI: 1,24; 17,37); • diplopię: RR = 5,59 (99%CI: 2,27; 13,79); • zawroty głowy: RR = 2,96 (99%CI: 2,09; 4,20); • nudności: RR = 2,35 (99%CI: 1,37; 4,02); • senność: RR = 2,04 (99%CI: 1,22; 3,41); • wymioty: RR = 2,94 (99%CI: 1,54; 5,64); • liczba pacjentów doświadczających 1 lub więcej zdarzeń niepożądanych: RR = 1,12 (99%CI: 1,01; 1,24); <p>Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lakozamidu, dla których nie wykazano IS różnicy względem placebo, obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zawroty głowy: RR = 3,71 (99%CI: 0,86; 15,95); • wysypkę: RR = 0,58 (99%CI: 0,17; 1,89); • zapalenie jamy nosowo-gardłowej: RR = 1,41 (99%CI: 0,87; 2,28); • ból głowy: RR = 1,34 (99%CI: 0,90; 1,98); • zmęczenie: |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------|----------|-------------------|---|
| | | | <p>RR = 2,11 (99%CI: 0,92; 4,85);</p> <ul style="list-style-type: none">• oczopląs: RR = 1,47 (99%CI: 0,61; 3,52);• zakażenie górnych dróg oddechowych: RR = 0,70 (99%CI: 0,43; 1,15). <p><u>Wnioski autorów</u></p> <p>Lakozamid jest skuteczny i dobrze tolerowany w krótkim okresie czasu, gdy jest stosowany jako leczenie dodatkowe w lekoopornej padaczce ogniskowej. Lakozamid zwiększa liczbę osób, u których częstość napadów zmniejsza się o 50% lub więcej, i może zwiększać liczbę niewystępujących napadów, w porównaniu z placebo. Większe dawki lakozamidu mogą wiązać się z większą częstością występowania działań niepożądanych i wycofania z leczenia. Wymagane są dodatkowe dowody oceniające stosowanie lakozamidu u dzieci oraz dotyczące długoterminowej skuteczności i tolerancji.</p> |

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Farkas 2019

Do randomizacji włączono 343 pacjentów, 171 w grupie lakozamidu oraz 172 w grupie placebo, natomiast populacja ITT liczyła 338 pacjentów, 170 w grupie lakozamidu oraz 168 w grupie placebo.

Liczba zastosowanych wcześniej zastosowanych AED:

- pacjenci wcześniej nie leczeni: 36,6% w grupie lakozamidu i 27,5% w grupie placebo;
- 1-3 AED: 45,9% w grupie lakozamidu i 55,0% w grupie placebo;
- **4-6 AED: 14,0% w grupie lakozamidu i 14,6% w grupie placebo;**
- **≥7 AED: 3,5% w grupie lakozamidu i 2,9% w grupie placebo.**

Skuteczność

Częstotliwość występowania napadów padaczkowych w trakcie 28 dniowego okresu wstępnego wynosiła 10,41 w grupie lakozamidu oraz 8,77 w grupie placebo.

Spadek częstotliwości występowania napadów w ciągu 28 dni dla porównania lakozamid vs. placebo wynosił 31,72% ($p = 0,0003$) w trakcie okresu terapii podtrzymującej oraz 30,18% ($p < 0,0001$) w trakcie okresu terapii, oba wyniki na korzyść lakozamidu.

Mediana obniżenia częstotliwości napadów padaczkowych w trakcie 28 dni, od okresu wstępnego do okresu terapii podtrzymującej wynosiła 51,7% w grupie lakozamidu oraz 21,7% w grupie placebo.

Liczba pacjentów osiągających redukcję ilości napadów na poziomie 50% i 75% w trakcie okresu terapii podtrzymującej była wyższa w grupie lakozamidu. Średni odsetek dni wolnych od napadów wynosiła 0,71 dla lakozamidu oraz 0,99 dla placebo. Średnia różnica między grupami wynosiła 0,07 (95%CI: 0,029; 0,115; $p=0,0011$).

Spśród pacjentów, którzy ukończyli w badaniu okres podtrzymania terapii, brak napadów padaczkowych wystąpił u 15,1% (23/152) w grupie lakozamidu i 9,7% (15/154) w grupie placebo.

Wzrost częstotliwości występowania napadów padaczkowych o $\geq 25\%$ w ciągu 28 dni, między okresem wstępnym a okresem terapii w badaniu, wystąpił u 18,8% (32/170) w grupie lakozamidu i u 23,1% (39/169) w grupie placebo.

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży na podstawie ChPL

Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 4 lata ekstrapolowano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi, u których spodziewana była podobna odpowiedź, jeśli zastosowano dawkowanie odpowiednie dla dzieci (zgodne z ChPL) i wykazano bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badanie składało się z 8-tygodniowego okresu wstępnego, po którym następował 6-tygodniowy okres stopniowego zwiększania dawki. Kwalifikujący się pacjenci leczeni byli stałym schemacie z zastosowaniem od 1 do nie więcej, niż 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, u których nadal wystąpiły co najmniej 2 częściowe napady drgawkowe w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Faza bez napadów drgawkowych trwała krócej, niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania. Zastosowano randomizację włączając pacjentów do grupy placebo ($n=172$) lub grupy leczzonej lakozamidem ($n=171$).

Podawanie leku rozpoczynano od dawki 2 mg/kg mc./dobę u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub od dawki 100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg, w dwóch dawkach podzielonych. W okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę lakozamidu zwiększano w odstępach tygodniowych o 1-2 mg/kg mc./dobę, u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub o 50-100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg do uzyskania docelowego zakresu dawek stosowanych w leczeniu podtrzymującym.

Aby zakwalifikować się do włączenia do 10-tygodniowego okresu leczenia podtrzymującego, uczestnicy musieli osiągnąć minimalną docelową dawkę dla ich kategorii wagowej w ostatnich 3 dniach okresu zwiększania dawki. W okresie leczenia podtrzymującego badani musieli pozostać na stałej dawce lakozamidu lub byli wycofywani i włączani do zaślepionego okresu modyfikacji dawki.

Odnotowano statystycznie istotną ($p=0,0003$) i klinicznie znaczącą redukcję częstości występowania napadów częściowych w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego w grupie lakozamidu w porównaniu z grupą placebo. Redukcja w porównaniu z placebo w analizie kowariancji wyniosła 31,72% (95% CI: 16,342;44,277).

Ogólny odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie częstości występowania napadów częściowych o co najmniej 50% w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego wyniósł 52,9% w grupie lakozamidu i 33,3% w grupie placebo.

Ocena jakości życia określona przy użyciu pediatrycznego kwestionariusza oceny jakości życia wskazała, że pacjenci w obu grupach (lakozamidu i placebo) mieli podobną i stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem podczas całego okresu leczenia.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Farkas 2019

Związane z terapią zdarzenia niepożądane (TEAEs, obejmują zdarzenia powiązane ze stosowaniem wszystkich terapii przyjmowanych przez pacjenta) wystąpiły u 67,8% (n=116) w grupie lakozamidu i 58,1% (n=100) w grupie placebo.

W ocenie badaczy, TEAEs były powiązane z ocenianymi interwencjami u 31,6% (n=54) pacjentów w grupie lakozamidu i u 18,0% (n=31) pacjentów w grupie placebo.

Większość raportowanych TEAE miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

TEAE o poważnym nasileniu raportowano u 2,9% (n=5) pacjentów w grupie lakozamidu i u 3,5% (n=6) pacjentów w grupie placebo.

Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) TEAE i najczęściej występującymi TEAE powiązаныmi z ocenianymi interwencjami były senność i zawroty głowy.

Senność była raportowana u 14% (n=24, 34 zgłoszone zdarzenia) pacjentów w grupie lakozamidu i u 5,2% (n=9, 12 zgłoszonych zdarzeń) pacjentów w grupie placebo. Senność powiązana z badanymi interwencjami wystąpiła u 12,3% (n=21) pacjentów w grupie lakozamidu i u 4,7% (n=8) pacjentów w grupie placebo. Wszystkie zdarzenia senności miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Jeden pacjent z powodu senności przerwał terapię (w grupie lakozamidu). Mediana czasu do wystąpienia senności od momentu rozpoczęcia terapii, wynosiła 24,0 dnia w grupie lakozamidu oraz 6,0 dnia w grupie placebo. Mediana dawki przyjmowanej interwencji w momencie wystąpienia senności wynosiła: 8,0 mg/kg/dzień u pacjentów ważących: <30 kg i ≥ 30 do 50 kg oraz 225 mg/dzień u pacjentów ważących ≥ 50 kg. Mediana czasu trwania senności wynosiła 6,0 dnia w grupie lakozamidu oraz 9,5 dnia w grupie placebo.

Zawroty głowy były raportowane 10,5% (n=18, 22 zgłoszone zdarzenia) w grupie lakozamidu i u 3,5% (n=6, 6 zgłoszonych zdarzeń). Zawroty głowy powiązane z badanymi interwencjami wystąpiły u 8,8% (n=15) pacjentów w grupie lakozamidu i u 2,3% (n=4) pacjentów w grupie placebo. Wszystkie zdarzenia zawrotów głowy miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, żaden nie doprowadził do przerwania leczenia. Mediana czasu do wystąpienia zawrotów głowy od momentu rozpoczęcia terapii, wynosiła 26,5 dnia w grupie lakozamidu oraz 38,5 dnia w grupie placebo. Mediana dawki przyjmowanej interwencji w momencie wystąpienia zawrotów głowy wynosiła: 6,0 mg/kg/dzień u pacjentów ważących: <30 kg i ≥ 30 do 50 kg oraz 350 mg/dzień u pacjentów ważących ≥ 50 kg. Mediana czasu trwania zawrotów głowy wynosiła 7,5 dnia w grupie lakozamidu oraz 12,5 dnia w grupie placebo.

Poważne TEAE były raportowane u 4,7 (n=8) pacjentów z grupy lakozamidu i u 5,8% (n=10) pacjentów z grupy placebo. Żadne z nich nie zakwalifikowano jako powiązanych z badanymi interwencjami. TEAE prowadzące do przerwania terapii w trakcie okresu leczenia w badaniu, wystąpiły u 4,1% (n=7) pacjentów w grupie lakozamidu i u 5,8% (n=10) pacjentów w grupie placebo. Przerwanie terapii z powodu TEAE występowało częściej w okresie miareczkowania badania niż w okresie podtrzymania terapii. Mediana czasu do przerwania terapii z powodu TEAE wynosiła 36 dni w grupie lakozamidu i 50 dni w grupie placebo.

Profil bezpieczeństwa lakozamidu na podstawie ChPL

Profil bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo i otwartych (n=408) w terapii wspomagającej u dzieci w wieku od 4 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych pacjentów, jednakże częstość występowania niektórych działań niepożądanych (senność, wymioty, drgawki) była większa. W populacji dzieci i młodzieży zgłaszano też dodatkowe działania niepożądane (zapalenie nosogardła, gorączka, zapalenie gardła, osłabienie apetytu, letarg i zmiany zachowania): zapalenie nosogardła (15,7%), wymioty (14,7%), senność (14,0%), zawroty głowy (13,5%), gorączka (13,0%), drgawki (7,8%), osłabienie apetytu (5,9%), zapalenie gardła (4,7%), letarg (2,7%) i zmiany zachowania (1,7%).

Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u łącznie 67,8% pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej lakozamid i 58,1% przydzielonych losowo do grupy placebo.

Funkcjonowanie behawioralne, poznawcze i emocjonalne oceniane przy użyciu kwestionariusza Achenbacha CBCL (ang. The Child Behavior Checklist) i kwestionariusza BRIEF na początku badań oraz w ich trakcie, okazało się na ogół stabilne.

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 15.04.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów niż te wymienione w raporcie Agencji OT.4321.23.2019.

4. Źródła

| Rekomendacje kliniczne | |
|-----------------------------|--|
| NICE 2022 r. | Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline Published: 27 April 2022 www.nice.org.uk/guidance/ng217 |
| SIGN 2021 | Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. A national clinical guideline. May 2021 SIGN159 |
| Badania pierwotne i wtórne | |
| Babar 2021 | Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, Michael BD. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD008841. DOI: 10.1002/14651858.CD008841.pub3 |
| Farkas 2019 | V. Farkas, B. Steinborn, JR Flamini, Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures, Neurology 2019;93:e1212-e1226. doi:10.1212/WNL.00000000000008126 |
| Pozostałe publikacje | |
| BOR.434.20.2016 | Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego |
| OT.4321.23.2019 | Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego |
| ChPL Lakozamid | Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat (lakozamid) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimpat (data dostępu: 15.04.2022 r.) |
| EMA/CHMP/775890/2017 | Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-p46-0028-epar-assessment-report_en.pdf (dostęp 15.04.2022 r.) |
| ORP 205/2016 | Opinia Rady Przejrzystości nr 205/2016 z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL |
| ORP 170/2019 | Opinia Rady Przejrzystości nr 170/2019 z dnia 17 czerwca 2019 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 20 |

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---------------------|----------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid | | | | | | | |
| Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 100 mg | 56 tabl. w blistrze | 05055565743331 | 70,16 | 73,67 | 85,30 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 150 mg | 56 tabl. w blistrze | 05055565743348 | 105,24 | 110,50 | 124,34 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 200 mg | 56 tabl. w blistrze | 05055565743355 | 140,30 | 147,32 | 162,95 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 50 mg | 14 tabl. w blistrze | 05055565743324 | 8,77 | 9,21 | 12,08 | ryczałt | 3,50 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 100 mg | 56 szt. | 05902020241591 | 68,55 | 71,98 | 83,61 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 150 mg | 56 szt. | 05902020241607 | 102,82 | 107,96 | 121,81 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 200 mg | 56 szt. | 05902020241614 | 137,08 | 143,93 | 159,56 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 50 mg | 14 szt. | 05902020241584 | 8,56 | 8,99 | 12,08 | ryczałt | 3,28 |
| Lacosamide Teva, tabl. powl., 100 mg | 56 szt. | 05909991358358 | 67,91 | 71,31 | 82,94 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Teva, tabl. powl., 150 mg | 56 szt. | 05909991358365 | 101,87 | 106,96 | 120,81 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Teva, tabl. powl., 200 mg | 56 szt. | 05909991358372 | 135,82 | 142,61 | 158,24 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Teva, tabl. powl., 50 mg | 14 szt. | 05909991358341 | 8,49 | 8,91 | 12,08 | ryczałt | 3,20 |
| Seizpat, tabl. powl., 100 mg | 56 szt. | 05909991376017 | 64,80 | 68,04 | 79,67 | ryczałt | 3,20 |
| Seizpat, tabl. powl., 150 mg | 56 szt. | 05909991376055 | 97,20 | 102,06 | 115,91 | ryczałt | 3,20 |
| Seizpat, tabl. powl., 200 mg | 56 szt. | 05909991376093 | 129,60 | 136,08 | 151,71 | ryczałt | 3,98 |
| Seizpat, tabl. powl., 50 mg | 14 szt. | 05909991375966 | 8,10 | 8,51 | 11,68 | ryczałt | 3,20 |
| Trelema, tabl. powl., 100 mg | 56 tabl. | 05909991384234 | 64,37 | 67,59 | 79,22 | ryczałt | 3,20 |
| Trelema, tabl. powl., 150 mg | 56 tabl. | 05909991384241 | 96,55 | 101,38 | 115,23 | ryczałt | 3,20 |
| Trelema, tabl. powl., 200 mg | 56 tabl. | 05909991384258 | 128,74 | 135,18 | 150,81 | ryczałt | 3,98 |
| Trelema, tabl. powl., 50 mg | 14 tabl. | 05909991384197 | 8,05 | 8,45 | 11,62 | ryczałt | 3,20 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---------------|----------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid | | | | | | | |
| Vimpat, syrop, 10 mg/ml | 200 ml (but.) | 05909990935505 | 108,00 | 113,40 | 127,57 | ryczałt | 3,20 |
| Zilibra, tabl. powł., 100 mg | 56 szt. | 05909991368371 | 67,89 | 71,28 | 82,91 | ryczałt | 3,20 |
| Zilibra, tabl. powł., 150 mg | 56 szt. | 05909991368401 | 101,84 | 106,93 | 120,78 | ryczałt | 3,20 |
| Zilibra, tabl. powł., 200 mg | 56 szt. | 05909991368432 | 135,79 | 142,58 | 158,21 | ryczałt | 3,98 |
| Zilibra, tabl. powł., 50 mg | 14 szt. | 05909991368333 | 8,48 | 8,90 | 12,07 | ryczałt | 3,20 |

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2022 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1 | exp lacosamide/ | 2639 |
| 2 | "lacosamid*".ab,kf,ti. | 2259 |
| 3 | Vimpat.ab,kf,ti. | 101 |
| 4 | "harkoserid*".ab,kf,ti. | 9 |
| 5 | "erlosamid*".ab,kf,ti. | 6 |
| 6 | ADD234037.ab,kf,ti. | 0 |
| 7 | ADD-234037.ab,kf,ti. | 3 |
| 8 | SPM-927.ab,kf,ti. | 13 |
| 9 | SPM927.ab,kf,ti. | 1 |
| 10 | 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 | 2297 |
| 11 | 1 or 10 | 3957 |
| 12 | exp epilepsy/ | 233361 |
| 13 | "epileps*".ab,kf,ti. | 165723 |
| 14 | "epilept*".ab,kf,ti. | 94904 |
| 15 | "seizure disorder*".ab,kf,ti. | 5464 |
| 16 | "single seizur*".ab,kf,ti. | 615 |
| 17 | "aura*".ab,kf,ti. | 29949 |
| 18 | 13 or 14 or 15 or 16 or 17 | 231329 |
| 19 | 12 or 18 | 299136 |
| 20 | exp infant/ | 905975 |
| 21 | exp child/ | 2482530 |
| 22 | exp adolescent/ | 1513423 |
| 23 | 20 or 21 or 22 | 3221060 |
| 24 | "adolescent*".ab,kf,ti. | 369280 |
| 25 | "teen*".ab,kf,ti. | 43304 |
| 26 | "youth*".ab,kf,ti. | 106810 |
| 27 | "child*".ab,kf,ti. | 1752376 |
| 28 | "infant*".ab,kf,ti. | 444599 |
| 29 | "neonat*".ab,kf,ti. | 346401 |
| 30 | "newborn*".ab,kf,ti. | 178630 |
| 31 | 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 | 2540748 |
| 32 | 23 or 31 | 3889187 |
| 33 | 11 and 19 | 3336 |
| 34 | 32 and 33 | 963 |
| 35 | limit 34 to yr="2019" | 126 |

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2022 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #19 | Search: ((((((Epileps*[Title/Abstract] OR (Epilept*[Title/Abstract])) OR (Seizure Disorder*[Title/Abstract]) OR (Single Seizur*[Title/Abstract]) OR (Aura*[Title/Abstract]) OR ("Epilepsy"[Mesh])) AND (((((((Lacosamid*[Title/Abstract] OR (Vimpat[Title/Abstract]) OR (erlosamid*[Title/Abstract]) OR (harkoserid*[Title/Abstract]) OR (ADD-234037[Title/Abstract]) OR (ADD 234037[Title/Abstract]) OR (ADD234037[Title/Abstract]) OR (SPM-927[Title/Abstract]) OR (SPM 927[Title/Abstract]) OR (SPM927[Title/Abstract]) OR ("Lacosamide"[Mesh])) AND (((((((Adolescent*[Title/Abstract] OR (Teen*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (Infant*[Title/Abstract]) OR (Neonat*[Title/Abstract]) OR (Newborn*[Title/Abstract]) OR (((Adolescent"[Mesh] OR ("Child"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh])))) Filters: from 2019 - 3000/12/12 | 65 |
| #18 | Search: ((((((Epileps*[Title/Abstract] OR (Epilept*[Title/Abstract])) OR (Seizure Disorder*[Title/Abstract]) OR (Single Seizur*[Title/Abstract]) OR (Aura*[Title/Abstract]) OR ("Epilepsy"[Mesh])) AND (((((((Lacosamid*[Title/Abstract] OR (Vimpat[Title/Abstract]) OR (erlosamid*[Title/Abstract]) OR (harkoserid*[Title/Abstract]) OR (ADD-234037[Title/Abstract]) OR (ADD 234037[Title/Abstract]) OR (ADD234037[Title/Abstract]) OR (SPM-927[Title/Abstract]) OR (SPM 927[Title/Abstract]) OR (SPM927[Title/Abstract]) OR ("Lacosamide"[Mesh])) AND (((((((Adolescent*[Title/Abstract] OR (Teen*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (Infant*[Title/Abstract]) OR (Neonat*[Title/Abstract]) OR (Newborn*[Title/Abstract]) OR (((Adolescent"[Mesh] OR ("Child"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh])))) | 29 |
| #17 | Search: (((((((Adolescent*[Title/Abstract] OR (Teen*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (Infant*[Title/Abstract]) OR (Neonat*[Title/Abstract]) OR (Newborn*[Title/Abstract]) OR (((Adolescent"[Mesh] OR ("Child"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh])) | 4 470 604 |
| #16 | Search: (((((((Adolescent*[Title/Abstract] OR (Teen*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Child*[Title/Abstract]) OR (Infant*[Title/Abstract]) OR (Neonat*[Title/Abstract]) OR (Newborn*[Title/Abstract]) | 2 342 557 |
| #15 | Search: (("Adolescent"[Mesh] OR ("Child"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh]) | 3 830 775 |
| #14 | Search: Newborn*[Title/Abstract] "newborn"*[Title/Abstract] | 191 643 |
| #13 | Search: Neonat*[Title/Abstract] "neonat"*[Title/Abstract] | 295 678 |
| #12 | Search: Infant*[Title/Abstract] "infant"*[Title/Abstract] | 480 800 |
| #11 | Search: "Infant"[Mesh] | 1 214 212 |
| #10 | Search: Child*[Title/Abstract] "child"*[Title/Abstract] | 1 572 103 |
| #9 | Search: Youth*[Title/Abstract] "youth"*[Title/Abstract] | 94 260 |
| #8 | Search: "Child"[Mesh] | 2 064 893 |
| #7 | Search: Teen*[Title/Abstract] "teen"*[Title/Abstract] | 33 649 |
| #6 | Search: Adolescent*[Title/Abstract] "adolescent"*[Title/Abstract] | 297 082 |
| #5 | Search: "Adolescent"[Mesh] | 2 169 699 |
| #4 | Search: ((((((Epileps*[Title/Abstract] OR (Epilept*[Title/Abstract])) OR (Seizure Disorder*[Title/Abstract]) OR (Single Seizur*[Title/Abstract]) OR (Aura*[Title/Abstract]) OR ("Epilepsy"[Mesh])) AND (((((((Lacosamid*[Title/Abstract] OR (Vimpat[Title/Abstract]) OR (erlosamid*[Title/Abstract]) OR (harkoserid*[Title/Abstract]) OR (ADD-234037[Title/Abstract]) OR (ADD 234037[Title/Abstract]) OR (ADD234037[Title/Abstract]) OR (SPM-927[Title/Abstract]) OR (SPM 927[Title/Abstract]) OR (SPM927[Title/Abstract]) OR ("Lacosamide"[Mesh])) | 812 |
| #3 | Search: ((((((Epileps*[Title/Abstract] OR (Epilept*[Title/Abstract])) OR (Seizure Disorder*[Title/Abstract]) OR (Single Seizur*[Title/Abstract]) OR (Aura*[Title/Abstract]) OR ("Epilepsy"[Mesh])) | 206 246 |
| #2 | Search: (((Epileps*[Title/Abstract] OR (Epilept*[Title/Abstract]) OR (Seizure Disorder*[Title/Abstract])) OR (Single Seizur*[Title/Abstract]) OR (Aura*[Title/Abstract]) | 182 148 |
| #1 | Search: (((((((Lacosamid*[Title/Abstract] OR (Vimpat[Title/Abstract]) OR (erlosamid*[Title/Abstract]) OR (harkoserid*[Title/Abstract]) OR (ADD-234037[Title/Abstract]) OR (ADD 234037[Title/Abstract]) OR (ADD234037[Title/Abstract]) OR (SPM-927[Title/Abstract]) OR (SPM 927[Title/Abstract]) OR (SPM927[Title/Abstract]) OR ("Lacosamide"[Mesh])) | 1 091 |

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2022 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Lacosamide] explode all trees | 96 |
| #2 | (lacosamid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 279 |
| #3 | #1 OR #2 | 279 |