



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Karbamazepina, lamotrygina
we wskazaniu:
stan po epizodzie padaczkowym indukowanym
przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego**

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

Nr: OT.422.1.40.2024

(aneks do opracowania nr OT.4221.8.2021)

Data ukończenia: 18.09.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
TRIP	ang. <i>Turning Research into Practice</i>
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania
SNO	ang. <i>Society for Neuro-Oncology</i>
EANO	ang. <i>European Association of Neuro-Oncology</i>
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i>
KSNO	ang. <i>The Korean Society for Neuro-Oncology</i>
CYP	Cytochrom P450
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
EIAED	Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy ang. <i>enzyme-inducing antiepileptic drugs</i>
n/a	Nie dotyczy ang. <i>not applicable</i>
ORP	Opinia Rady Przejrzystości

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Rekomendacje kliniczne	7
4. Wskazanie dowodów naukowych	10
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	10
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	10
5. Źródła.....	11
6. Załączniki.....	12
6.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań	12
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji	13
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	15

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

06.02.2024
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

carbamazepinum – stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;

lamotryginum – stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Carbamazepinum
 - Lamotryginum
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

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 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.8.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 155/2021 (z dnia 25 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, lamotryginum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W powyższej opinii Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków carbamazepinum oraz lamotryginum we wskazaniach:

- carbamazepinum - stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego;
- lamotryginum - stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

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.

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 27.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, Polskie Towarzystwo Epileptologii, International League Against Epilepsy, Congress of Neurological Surgeons, American Society of Clinical Oncology, European Association of Neuro-Oncology).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: profilaktyka przeciwpadaczkowa/przeciwdrżawkowa (*antiseizure/anticonvulsant/antiepileptic prophylaxis*), nowotwory/guzy mózgu (*brain tumors*), przerzutowe guzy mózgu (*metastatic brain tumors*).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji międzynarodowych i lokalnych przedstawionych w poniższych tabelach.

Tabela 1. Przegląd wytycznych dot. leczenia i profilaktyki przeciwpadaczkowej u pacjentów z przerzutowymi guzami mózgu

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>SNO-EANO 2021 (USA, Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja nie zaleca profilaktycznego podawania leków przeciwpadaczkowych pacjentom z nowo zdiagnozowanym rakiem mózgu, u których nie wystąpił napad padaczkowy, w celu obniżenia ryzyka wystąpienia (poziom dowodów A¹). • W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanymi pierwotnymi lub metastatycznymi guzami mózgu, u których nigdy nie wystąpił napad padaczkowy i którzy przeszli zabieg neurochirurgiczny (kraniotomia lub biopsja) w celu wstępnego leczenia lub diagnozy guza, okołoperacyjna profilaktyka przeciwdrgawkowa prawdopodobnie nie jest skuteczna w ogólnym zmniejszaniu liczby napadów padaczkowych (poziom dowodów C). • U pacjentów ze nowo zdiagnozowanymi pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu lekarze mogą zdecydować się na przepisanie lewetyracetamu zamiast starszych leków przeciwpadaczkowych w celu zmniejszenia działań niepożądanych (poziom dowodów C). • W trzech badaniach, na które powołują się autorzy, porównujących efektywność i tolerancję lewetyracetamu do fenytoiny i karbamazepiny w zapobieganiu napadów padaczkowych po operacji guza mózgu, nie zaobserwowano różnicy w efektywności wymienionych leków, jednak leczenie lewetyracetamem charakteryzowało się mniejszą ilością działań niepożądanych i większym stopniem kontynuacji leczenia (<i>retention rate</i>).
<p>KSNO 2021 (Korea)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja nie zaleca profilaktyki przeciwpadaczkowej u osób z nowo zdiagnozowanym rakiem mózgu, którzy nie doświadczyli napadów padaczkowych (poziom rekomendacji I). • U osób bez historii napadów padaczkowych, jeżeli napad nie wystąpił po operacji, zaleca się aby zaprzestać lub zmniejszyć dawki leków przeciwpadaczkowych tydzień po operacji (poziom rekomendacji II). • U osób bez historii napadów padaczkowych, jeżeli napad wystąpił do tygodnia po operacji, zaleca się utrzymanie leczenia przeciwpadaczkowego. Jeżeli następnie w okresie 3 miesięcy nie pojawił się kolejny napad drgawek, zaleca się ograniczenie lub zaprzestanie leczenia przeciwpadaczkowego (poziom rekomendacji III). • U osób bez historii napadów padaczkowych, jeżeli wystąpiły więcej niż dwa napady drgawkowe po operacji, zaleca się utrzymanie leczenia przeciwpadaczkowego. Jeżeli przez kolejny rok nie wystąpiły

¹ Poziom dowodów został ustalony na podstawie publikacji AAN z 2017 r. pt. "Clinical Practice Guideline Process Manual".

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych															
	<p>nowe napady drgawkowe, można rozważyć zmniejszenie lub zaprzestanie leczenia przeciwpadaczkowego (poziom rekomendacji III).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z guzem mózgu, u których napady padaczkowe wystąpiły przed operacją, leczenie przeciwpadaczkowe powinno być utrzymane co najmniej rok po operacji (poziom rekomendacji II). • Interakcje między lekowe powinny być brane pod uwagę podczas wyboru leku przeciwpadaczkowego u pacjentów z nowotworem mózgu (poziom rekomendacji II). Inhibitory i induktory cytochromu P450 wpływają na stężenie we krwi leków przeciwnowotworowych, więc powinno się je wypisywać ze szczególną ostrożnością (poziom rekomendacji II). Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital są induktorami enzymów CYP, głównie 2C9, 3A4, które mogą obniżać stężenie leków przeciwnowotworowych w surowicy i zmniejszać działanie przeciwnowotworowe. <table border="1" data-bbox="411 562 1447 792"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Kryteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Silna rekomendacja</td> <td>Wysoki poziom dowodów oraz zgodności wśród ekspertów.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Słaba rekomendacja</td> <td>Wysoki poziom dowodów, ale niska zgodność ekspertów lub niski poziom dowodów, ale wysoka zgodność ekspertów.</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Brak konsensusu, decyzja indywidualna</td> <td>Niski poziom dowodów i niski poziom zgodności ekspertów.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Nie zalecane</td> <td>Brak dowodów na korzyści lub szkodliwy wpływ.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom	Siła rekomendacji	Kryteria	I	Silna rekomendacja	Wysoki poziom dowodów oraz zgodności wśród ekspertów.	II	Słaba rekomendacja	Wysoki poziom dowodów, ale niska zgodność ekspertów lub niski poziom dowodów, ale wysoka zgodność ekspertów.	III	Brak konsensusu, decyzja indywidualna	Niski poziom dowodów i niski poziom zgodności ekspertów.	IV	Nie zalecane	Brak dowodów na korzyści lub szkodliwy wpływ.
Poziom	Siła rekomendacji	Kryteria														
I	Silna rekomendacja	Wysoki poziom dowodów oraz zgodności wśród ekspertów.														
II	Słaba rekomendacja	Wysoki poziom dowodów, ale niska zgodność ekspertów lub niski poziom dowodów, ale wysoka zgodność ekspertów.														
III	Brak konsensusu, decyzja indywidualna	Niski poziom dowodów i niski poziom zgodności ekspertów.														
IV	Nie zalecane	Brak dowodów na korzyści lub szkodliwy wpływ.														
<p>EANO-ESMO 2021a (Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy doświadczyli napadu drgawkowego powinni otrzymać profilaktyczne leczenie przeciwpadaczkowe. Pierwotne leczenie profilaktyczne nie jest zalecane ponieważ nie wykazuje efektywności w zapobieganiu wystąpienia pierwszego napadu (<i>first-ever seizure</i>) [EANO: I, A; ESMO: I, A]². Leczenie przeciwpadaczkowe powinno być prowadzone lekami, które nie wykazują interakcji lek-lek np. lewetyracetam, lamotrygina i laktosamid są preferowane w porównaniu z fenytoiną, karbamazepiną lub kwasem walproinowym. 															
<p>NCCN 2021 (USA, Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Wszystkie poniższe rekomendacje zostały oparte na dowodach niskiego poziomu, ale jest jednoznaczna zgoda ekspertów NCCN, że te interwencje są odpowiednie.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Napady padaczki są częste u pacjentów z pierwotnym lub przerzutowym rakiem mózgu. Badania wykazały, że „tradycyjne” leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenytoina, fenobarbital i kwas walproinowy są nieskuteczne w zapobieganiu pojawienia się rzutu padaczkowego, u osób które nigdy wcześniej go nie doświadczyły, lub które będą przechodzić operację i dlatego nie są polecane. Nowsze leki, takie jak lewetyracetam, topiramát, lamotrygina czy pregabalina nie zostały jeszcze systematycznie przebadane. • Profilaktyka przeciwpadaczkowa nie jest polecana u pacjentów asymptomatycznych, ale jest wskazane rozważenie jej przed planowaną operacją. • Wiele leków przeciwpadaczkowych ma istotny wpływ na cytochrom P450 i może mieć wpływ na metabolizm wielu leków chemioterapeutycznych, takich jak irynotekan, gefitinib, erlotinib, temsirolimus i inne. Stosowanie takich leków (EIAED ang. <i>enzyme-inducing antiepileptic drugs</i>) powinno być unikane tam gdzie to tylko możliwe (np. fenytoina, karbamazepina), zamiast tego powinny być stosowane leki nie-EIAED (np. kwas walproinowy, lewetyracetam). Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych lub chemioterapeutyków. 															
<p>EANO-ESMO 2021b (Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksperci nie zalecają stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwpadaczkowej u pacjentów z rakiem mózgu [EANO: I, A; ESMO: I, D]³. • Lewetyracetam i lamotrygina są preferowane jako leki pierwszej linii ze względu na ich skuteczność oraz ogólną dobrą tolerancję [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a]. • Pacjenci z rakiem mózgu, którzy doświadczyli napadów padaczki oraz nie będą operowani, powinni otrzymać profilaktyczne leczenie przeciwpadaczkowe do czasu uzyskania kontroli miejscowej [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a]. 															

² Kryteria oceny poziomu dowodów i siły rekomendacji zostały dołączone w materiałach dodatkowych artykułu, dostępne na stronie: <https://www.annalsofncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2021.07.016/attachment/62060a9a-8987-4732-8d25-86039d97d1be/mmc1.docx>, dostęp z 27.08.2024

³ Kryteria oceny poziomu dowodów i siły rekomendacji zostały dołączone w materiałach dodatkowych artykułu, dostępne na stronie: <https://www.annalsofncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2020.11.003/attachment/ace7a234-b53e-410c-8fbb-56e9e48b5397/mmc1.pdf>, dostęp z 28.08.2024

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none">• Leki przeciwdrgawkowe indukujące enzymy powinny być unikane u pacjentów z guzami mózgu [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a].• Leki przeciwdrgawkowe nieindukujące enzymy (takie jak lewetyracetam, lamotrygina) są preferowane w celu uniknięcia interakcji z leczeniem chemioterapeutycznym, terapiami celowanymi i sterydami [EANO: III, B; ESMO: III, D].

Odnalezione wytyczne wskazują, że zastosowanie leków przeciwdrgawkowych należy rozważyć wyłącznie w przypadku pacjentów objawowych z nowo zdiagnozowanym pierwotnym lub przerzutowym guzem mózgu. Towarzystwa zdecydowanie nie zalecają profilaktycznego stosowania leków przeciwdrgawkowych u pacjentów, u których nie wystąpił napad padaczkowy.

W wytycznych podkreśla się także fakt, że podczas wyboru leku przeciwpadaczkowego u pacjentów z nowotworem mózgu należy wziąć pod uwagę interakcje między lekami, ponieważ inhibitory i induktory cytochromu (w tym **karbamazepina**) wpływają na stężenie leków przeciwnowotworowych we krwi, skutkując tym samym ryzykiem zmniejszenia skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu i zapobieganiu epizodom padaczkowym wymienianym przez towarzystwa jest **lamotrygina**.

Ponadto, u pacjentów z guzem mózgu, u których napady padaczkowe wystąpiły przed operacją, leczenie przeciwpadaczkowe powinno być utrzymane co najmniej rok po operacji lub utrzymane do czasu uzyskania kontroli nad epizodami.

Odnalezione wytyczne stanowią nowe informacje względem poprzedniego opracowania (OT.4221.8.2021), w którym nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do ocenianych technologii w niniejszym problemie decyzyjnym.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających carbamazepinum i lamotryginum w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.08.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2021, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.8.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazepinum Lamotryginum 	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny i lamotryginy u pacjentów w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4221.8.2021.

5. Źródła

Rekomendacje	
SNO-EANO 2021	Walbert T., Harrison R.A., Schiff D., et al. (2021). SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. <i>Neuro. Oncol.</i> 23(11):1835–1844
KSNO 2021	Moon J., Kim M.S., Kim Y.Z., et al. (2021). The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for Antiepileptic Drug Usage of Brain Tumor: Version 2021.1. <i>Brain Tumor Res. Treat.</i> 9(1):9–15
EANO-ESMO 2021a	Rhun E., Guckenberger M., Smits M., et al (2021). EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. <i>Ann. Oncol.</i> 32(11):1332–1347
EANO-ESMO 2021b	Roth P., Pace A., Rhun E., et al. (2021). Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann. Oncol.</i> 32(2):171–182
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network (2021). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Poland Edition. Pozyskano z: https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/01/Central-nervous-system-cancers-Poland.pdf , dostęp z 27.08.2024
Pozostałe publikacje	
OT.4221.8.2021	Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, lamotrygina we wskazaniach: innych niż określone w ChPL
ORP 155/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2021 z dnia 25 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, lamotriginum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
AAN 2017	American Academy of Neurology (2017). 2017 Edition. Clinical Practice Guideline Process Manual. Pozyskano z: https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman_pg.pdf , dostęp z 27.08.2024

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,44	14,71	10,72	ryczałt	6,11
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	10,79	11,44	14,71	10,72	ryczałt	6,47
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	15,11	16,02	19,29	10,72	ryczałt	10,59
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	18,13	19,22	23,08	12,86	ryczałt	12,08
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	30,22	32,03	37,56	21,44	ryczałt	17,39
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	05909990244515	11,82	12,53	17,01	16,08	ryczałt	4,13
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	05909990244614	23,63	25,05	32,16	32,16	ryczałt	3,20
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	6,48	7,02	9,61	8,56	ryczałt	4,25
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	15,12	16,03	21,39	21,39	ryczałt	3,20
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909990120215	9,72	10,30	13,57	10,72	ryczałt	6,05
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909990120116	11,73	12,43	16,29	12,86	ryczałt	6,63
Lamotryginum	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990334766	18,36	19,46	24,57	18,98	ryczałt	8,79
Lamotryginum	Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990334759	9,18	9,73	12,71	9,49	ryczałt	6,42
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt.	05909991496296	19,12	20,26	25,37	18,98	ryczałt	9,59
Lamotryginum	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990038480	19,23	20,39	25,50	18,98	ryczałt	9,72
Lamotryginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990346318	14,19	15,04	20,15	18,98	ryczałt	4,37
Lamotryginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt.	05909990346325	28,38	30,09	37,95	37,95	ryczałt	3,20
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt.	05909990787319	50,92	53,98	64,73	64,73	ryczałt	3,20
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt.	05909990787210	12,97	13,75	18,47	16,18	ryczałt	5,49
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt.	05909991006617	21,06	22,32	27,43	18,98	ryczałt	11,65
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	05909990961092	57,69	61,16	71,02	56,93	ryczałt	17,29
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991006419	5,27	5,81	7,48	4,74	ryczałt	5,94
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt.	05909991006518	10,53	11,17	14,15	9,49	ryczałt	7,86
Lamotryginum	Symła, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990972616	19,13	20,27	25,38	18,98	ryczałt	9,60
Lamotryginum	Symła, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990972418	4,77	5,31	6,98	4,74	ryczałt	5,44
Lamotryginum	Symła, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990972517	9,56	10,13	13,11	9,49	ryczałt	6,82

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search: #5 AND #11 AND #16 Filters: from 2021/9/22	34
#17	Search: #5 AND #11 AND #16	173
#16	Search: #12 OR #13 OR #14 OR #15	289 217
#15	Search: aura*[Title/Abstract]	29 327
#14	Search: seizure*[Title/Abstract]	151 995
#13	Search: epilep*[Title/Abstract]	174 149
#12	Search: epilepsy[MeSH Terms]	130 314
#11	Search: #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3 957 044
#10	Search: carcinoma*[Title/Abstract]	816 853
#9	Search: tumor*[Title/Abstract]	1 869 216
#8	Search: cancer*[Title/Abstract]	2 431 224
#7	Search: neoplas*[Title/Abstract]	469 377
#6	Search: neoplasm metastases[MeSH Terms]	225 660
#5	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4	25 100
#4	Search: Lamotrigin*[Title/Abstract]	6 376
#3	Search: Lamotrigine[MeSH Terms]	3 578
#2	Search: carbamazepin*[Title/Abstract]	17 468
#1	Search: carbamazepine[MeSH Terms]	12 220

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp carbamazepine/	67 253
2	"carbamazepin*".ab,kw,ti.	22 150
3	exp Lamotrigine/	31 186
4	"Lamotrigin*".ab,kw,ti.	10 423
5	1 or 2 or 3 or 4	83 781
6	exp neoplasm metastasis/	806 973
7	"neoplas*".ab,kw,ti.	412 182
8	"cancer*".ab,kw,ti.	3 282 385
9	"tumor*".ab,kw,ti.	2 371 611

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
10	"carcinoma*".ab,kw,ti.	986 960
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	4 999 195
12	exp epilepsy/	263 079
13	"epilep*".ab,kw,ti.	228 020
14	"seizure*".ab,kw,ti.	216 519
15	"aura*".ab,kw,ti.	33 280
16	12 or 13 or 14 or 15	410 640
17	5 and 11 and 16	1 153
18	limit 17 to yr="2021 -Current"	219

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	983
#2	(carbamazepin*):ti,ab,kw	2 236
#3	MeSH descriptor: [Lamotrigine] explode all trees	540
#4	(Lamotrigin*):ti,ab,kw	1 344
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3 223
#6	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	7 576
#7	(neoplas*):ti,ab,kw	125 351
#8	(cancer*):ti,ab,kw	213 316
#9	(tumor*):ti,ab,kw	86 699
#10	(carcinoma*):ti,ab,kw	53 159
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	272 991
#12	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	3 513
#13	(epilep*):ti,ab,kw	10 134
#14	(seizure*):ti,ab,kw	10 558
#15	(aura*):ti,ab,kw	2 953
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	18 242
#17	#5 AND #11 AND #16 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Sep 2024	3

6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

