



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia
Dział Weryfikacji Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Lamitrin (lamotryginum)
we wskazaniu:
leczenie padaczki w I rzucie**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM- [REDACTED] 2012

Warszawa, dnia 11.01.2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	NIE	NIE
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	NIE	NIE

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

CBZ- Karbamazepina (Carbamazepine)

CCA- Analiza kosztów-konsekwencji (Cost-Consequences Analysis)

CEUC- Krzywa akceptowalności kosztowej użyteczności (Cost-Utility Acceptability Curve)

CEAR- The Cost-Effectiveness Analysis Registry Database

CIP- Centralna Izba Przyjęć

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. Confidence Interval) przedział ufności

CRD- Centre for Reviews and Dissemination

CUA- Analiza kosztów-użyteczności (Cost-Utility Analysis)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD – Zdefiniowana dawka dobową (Defined Daily Dose)

EEG- Elektroencefalografia (Electroencephalography)

EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

EPAR- European Public Assessment Report

FDA – Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

GBP- Gabapentyna (Gabapentin)

ICD – Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych

ICUR- Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (Incremental Cost Utility Ratio)

ISC- Niewystarczająca kontrola objawów (Inadequate Seizure Control)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LEV- Lewetyracetam (Levetiracetam)

LTG - Lamotrygina

LY – Lata życia (Life Years)

MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NCGC- National Clinical Guideline Centre

NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OXC- Okskarbazepina (Oxcarbazepine)

P – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RCT – Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Controlled Trial)

RR – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SD- Odchylenie standardowe (Standard Deviation)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TPM- Topiramate (Topiramate)

QALY – Lata życia skorygowane jakością (Quality-Adjusted Life Years)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

VPA - Valproinian (Valproate)

Wykaz oznaczeń

[REDACTED] oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

[REDACTED] oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wniosek wana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	60
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	61
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	61
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	69
Porównanie lamotryginu z karbamazepiną	69
Porównanie lamotryginu z karbamazepiną	74
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	77
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	82
4. Ocena analizy ekonomicznej	84
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	84
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	85
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	92
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	92
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	96
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	97
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	106
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	106
5. Ocena analizy wpływu na budżet	107

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	109
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	109
Scenariusz minimalny	112
Scenariusz maksymalny	114
Analiza wrażliwości	116
Udział preparatów Lamitrin® w rynku sprzedaży	118
Skuteczność terapii.....	120
Poziom kosztów.....	122
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	123
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	123
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	124
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	124
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	124
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	126
9.1. Rekomendacje kliniczne	126
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	126
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	127
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	127
11. Opinie ekspertów.....	128
12. Kluczowe informacje i wnioski	129
13. Źródła.....	133
14. Załączniki	133
15. Spis tabel.....	134

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 25 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990354818,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 50 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346219,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346318,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 60 tab; kod EAN: 5909990346325,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 5 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787111,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 25 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787210,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 100 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787319

Wnioskowane wskazanie: leczenie padaczki w I rzucie

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

GSK Services Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Finlepsin (karbamazepina)

G.L. Pharma GmbH – Neurotop (karbamazepina)

Novartis Pharma GmbH – Tegretol (karbamazepina)

Desitin Arzneimittel GmbH – Timonil (karbamazepina)

G.L. Pharma GmbH – Convulex (kwas walproinowy)

ICN Polfa Rzeszów S.A. – Dipromal (walproinian magnezu)

Orion Corporation – Absenor (walproinian sodu)

Desitin Arzneimittel GmbH – Orfiril (walproinian sodu)

Sanofi-Aventis France –Depakine (kwas walproinowy + walproinian sodu)

Sandoz GmbH – ValproLEK (kwas walproinowy + walproinian sodu)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

10 października 2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 25 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990354818,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 50 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346219,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346318,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 60 tab; kod EAN: 5909990346325,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 5 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787111,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 25 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787210,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 100 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787319

stosowanych w leczeniu padaczki w I rzucie, znak pisma MZ-PLR-460-16321-45/JM/12 z dnia 10.10.2012 Dostarczone przez wnioskodawcę analizy zostały ocenione pod względem spełnienia wymagań minimalnych i w dniu 23 października 2012 r. wysłano pismo o numerze: AOTM-DS-4350-3(8)/LB/2012 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

W dniu 21.11.2012 r. wysłano pismo do Ministra Zdrowia z prośbą o dalsze procedowanie w sprawie zlecenia gdyż do tego dnia nie wpłynęły do Agencji uzupełnienia wymagań minimalnych. Uzupełnienia wpłynęły w dniu 13.12.2012 r. przesłane przez Podmiot Odpowiedzialny. Przesłane uzupełnienia spełniają wymagania minimalne.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lamitrin jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących komparatorów przedstawionych przez Podmiot Odpowiedzialny jako technologie alternatywne. Zestawienie uchwał i stanowisk dotyczących technologii alternatywnych w opinii AOTM przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
lamotryginum (Lamitrin®)			
Pregabalina(Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej	2007	Zalecenia: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych NIE REKOMENDUJE finansowania ze środków publicznych leczenia	brak

		<p>pregabaliną padaczki lekoopornej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabalinę w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. 2. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabalinę w padaczce.</p>	
<p>Zonisamid (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione</p>	<p>Stanowisko Nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna 1 rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> brak</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak</p>
<p>Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie</p>	<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 17/3/2012 roku</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p>	<p>Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie</p>
<p>Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>	<p>Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego</p>
<p>Lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej</p>	<p>Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna 1 rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki</p>	<p>Lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej</p>

		<p>lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lakoamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznanym mechanizmie działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakoamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>	
<p>Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2012, 118/2012, 119/2012, 220/2012, 221/2012, 222/2012, 223/2012, 224/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia levetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.</p>	<p>Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką</p>
<p>Levetiracetam Teva (levetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką</p>	<p>Rekomendacja nr 108/2012, 109/2012, 110/2012, 111/2012, 112/2012, 113/2012, 114/2012, 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu „monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że levetiracetam wykazuje skuteczność porównywalną z aktualnie refundowanymi komparatorami. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic również w przypadku oceny jakości życia pomiędzy grupami pacjentów przyjmującymi levetiracetam i komparatory oraz w ogólnej ocenie zdrowia.</p> <p>Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia levetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych.</p>	<p>Levetiracetam Teva (levetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Padaczka to występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę. Terminem „padaczka” określa się bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo różnorodnym patomechanizmie. Pod względem czynników etiologicznych padaczki tradycyjnie były dzielone na idiopatyczne, objawowe i skrytopochodne. Ten ogólny podział stał się dość anachroniczny, biorąc pod uwagę postęp nauki, szczególnie w zakresie badań genetycznych. Specjalna Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej zaproponowała nowy podział etiologiczny obejmujący trzy kategorie: „genetyczne”, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznane. Kategorie te odnoszą się do zespołów charakteryzujących się zarówno napadami uogólnionymi, jak i częściowymi lub o symptomatologii mieszanej. Termin „uwarunkowane genetycznie” odnosi się do zespołów padaczkowych, w których istnieje udowodniony defekt genetyczny, a padaczka jest osiowym objawem chorobowym. W tej kategorii mieszczą się również przypadki, w których obserwuje się wyraźne tło rodzinne występowania padaczki, nawet gdy nie wykonano odpowiednich badań molekularnych potwierdzających specyficzną mutację. Drugą zasadniczą grupą są zespoły padaczkowe o uwarunkowaniu strukturalnym/metabolicznym. Jest to bardzo duża grupa zespołów padaczkowych, w których napady padaczkowe są wynikiem działania przyczyn zewnętrznych w interakcji z wewnętrzną predyspozycją warunkowaną genetycznie. Te zespoły chorobowe wiążą się ze znanymi, nabytymi czynnikami uszkodzającymi strukturę ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co może wywoływać inne zaburzenia neurologiczne. Do tej grupy należą także zespoły chorobowe, które mogą być uwarunkowane genetycznie, takie jak na przykład stwardnienie guzowate, w którym padaczka jest objawem chorobowym towarzyszącym bardziej złożonym zaburzeniom, często o charakterze układowym w odniesieniu do innych tkanek i narządów. Kolejna kategoria etiologiczna — „nieznane” — obejmuje wiele zespołów, w których mimo zastosowania dostępnych metod diagnostycznych nie udaje się ustalić bezpośredniego czynnika etiologicznego i brakuje przesłanek do warunkowania genetycznego.

Epidemiologia

Można przyjąć, że w Polsce częstość występowania padaczki wynosi ok. 1 proc. ogólnej populacji; oznacza to, że mamy ok. 400 tys. chorych na padaczkę. Jeżeli jednak uwzględni się wystąpienie przynajmniej jednego napadu w ciągu całego życia człowieka to liczby te wzrastają do 5 proc., co oznacza, że w Polsce 2 mln ludzi miało bądź będzie miało jeden napad padaczkowy. Po wystąpieniu jednego napadu nigdy nie ma pewności czy się on powtórzy. Natomiast zawsze jest pewne, że taki napad trzeba diagnozować. W Polsce każdego roku przybywa od 20 do 28 tys. nowych zachorowań.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny występowania padaczki są różnorodne, zarówno wrodzone, jak i nabyte. Wśród czynników wrodzonych należy wymienić choroby metaboliczne, aberracje chromosomalne, wady mózgu. Przyczyną padaczki mogą być powikłania infekcji wrodzonych następstwa nieprawidłowego przebiegu ciąży i porodu (np. encefalopatia niedotlenieniowo - niedokrwienna, krwawienia wewnątrzczaszkowe), urazy czaszkowo-mózgowe, malformacje naczyń mózgowych, zatrucia czy neuroinfekcje (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu). Wówczas jest to przykład padaczki objawowej. Istnieje również grupa padaczek,

w których podłoże genetyczne odgrywa zasadniczą rolę. Do chwili obecnej udało się zidentyfikować wiele genów, których mutacje odpowiedzialne są za występowanie padaczek, tzw. idiopatycznych.

Klasyfikacja ICD-10 D69.3

Obraz kliniczny

Istnieje ok. 40 postaci klinicznych napadów padaczkowych i ok. 20 możliwych przyczyn wywołujących napady niepadaczkowe. Klasyfikacja napadów padaczkowych jest podstawą klinicznego rozpoznania, leczenia i rokowania. Obowiązująca koncepcja klasyfikacji oparta jest na lepszym zrozumieniu padaczki, lepszej diagnostyce typów napadów, postępie w zakresie genetyki, rokowania i leczenia. Klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych jest znacznie bardziej skomplikowana, a rodzaj napadu jest jednym z kryteriów używanych do określenia zespołu padaczkowego. Wyodrębnienie ich umożliwia większą precyzję rozpoznania poprzez większą liczbę informacji (wywiad, wiek wystąpienia pierwszego napadu, badanie neurologiczne, wyniki badań dodatkowych: EEG, badanie tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego mózgu) i co niezwykle ważne, pozwala na postawienie rokowania, czego nie można uzyskać na podstawie klasyfikacji napadów. Koncepcja zespołu padaczkowego ma zasadnicze znaczenie dla wyboru optymalnego postępowania leczniczego. Należy pamiętać, że ten sam typ napadu może występować w różnych zespołach padaczkowych, ale również różne typy napadów mogą należeć do tego samego zespołu padaczkowego.

Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa w swej klasyfikacji dzieli napady padaczkowe na częściowe (miejscowe, zlokalizowane) i uogólnione. Na podstawie tego podziału dokonuje się dalszej rozbudowy listy różnych napadów.

Napad uogólniony – może być drgawkowy lub bezdrgawkowy, w przypadku pierwotnego uogólnienia do napadu dochodzi równocześnie w obu półkulach mózgowych.

Napad nieświadomości – (absencje – wyłączenie świadomości) jest przykładem napadu bezdrgawkowego – przebiegu napadu dochodzi do przerwania wcześniej wykonywanej czynności; chory nieruchomieje, oczy wpatrują się w jeden punkt, nie mówi i z opóźnieniem reaguje, gdy się do niego zwraca. Bodźce dźwiękowe lub dotyk mogą niekiedy prowadzić do przerwania napadu. Zwykle typowe wyłączenie trwa kilka lub kilkanaście sekund; znacznie rzadziej obserwuje się dłuższe napady.

Napad miokloniczny – nagle występujące skurcze mięśniowe (mioklonie) zwykle określonych grup mięśniowych (często ramiona i barki) wraz z wypuszczaniem z rąk trzymanyh w nich przedmiotów lub ich odrzuceniem na odległość, niekiedy z upadkiem; z możliwością wystąpienia zaburzeń świadomości.

Napad kloniczny – klonie to rytmiczne skurcze mięśni o dłuższym czasie trwania, które obejmują głównie mięśnie zginacze głowy, ramion i tułowia, ale również i nóg – co prowadzi ostatecznie do upadku z możliwością doznania urazu. Napady tego rodzaju mogą trwać nawet kilka minut. Ze względu na narastające niedotlenienie dochodzi do zasiniienia ust i całej twarzy. Po napadzie chory jest wyczerpany i zazwyczaj zasypia. Same napady kloniczne występują rzadko; znacznie częściej są one częścią składową tzw. napadów grand-mal, tj. uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

Napad toniczny – to nagle występujący uogólniony skurcz całego ciała lub grupy mięśni z towarzyszącą utratą przytomności, który wprawdzie trwa tylko kilka sekund, ale budzi szczególny niepokój ze względu na możliwość upadku i doznania urazu.

Napad atoniczny – jest z kolei postacią napadu, w którego przebiegu dochodzi do nagłej utraty napięcia mięśniowego z zaburzeniami świadomości i również wynikającym z tego zagrożeniem upadkiem (urazem głowy np. chory siedzi przy stole).

Uogólniony napad toniczno-kloniczny – dochodzi w nim do utraty świadomości, upadku z pozycji stojącej lub siedzącej; następnie w fazie tonicznej napadu skurcz lub usztywnienie całego ciała z wykrzywieniem twarzy. W fazie klonicznej napadu początkowo obserwowane są mioklonie a następnie rytmiczne kloniczne skurcze całego ciała. Napad kończy się rozluźnieniem mięśni stopniowym odzyskaniem świadomości. Napad pokryty jest niepamięcią.

Napad częściowy – W przypadku prostych napadów częściowych świadomość pacjenta jest zachowana; w trakcie napadów częściowych złożonych dochodzi do zaburzeń świadomości. Napad częściowy może przejść w napad uogólniony, czego ostatecznym efektem jest wtórnie uogólniający się napad toniczno-kloniczny.

Napad częściowy prosty – jest przez pacjenta zapamiętany i możliwy do przypomnienia. Ze względu na wiodące objawy wyróżnia się pięć głównych postaci: napady częściowe ruchowe, czuciowe, sensoryczne (zmysłowe), wegetatywne i psychiczne.

Napad częściowy złożony – może przebiegać jako zaburzenie świadomości występujące już na początku napadu lub początek odpowiada napadowi częściowemu prostemu z następczym przejściem w napad częściowy złożony. W przypadku obu postaci napadów często występują automatyzmy (stereotypowe sekwencje ruchowe) dotyczące mięśni twarzy i kończyn górnych.¹

Leczenie i cele leczenia

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone określeniem symptomatologii napadów oraz, jeśli to możliwe, zespołu padaczkowego, a także ustaleniem ich ewentualnej etiologii. Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być także oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych działań niepożądanych. Powinno się także uwzględnić cechy indywidualne pacjenta (płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową). Część osób dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką odmówi przyjmowania leków. Należy ich wówczas poinformować o istniejących zagrożeniach oraz opisać taki fakt w dokumentacji medycznej. Istnieje ogólna zasada, aby leczenie rozpoczynać po wystąpieniu dwóch spontanicznych napadów padaczkowych (bez działania czynników prowokujących). Podjęcie leczenia po pierwszym napadzie toniczno-klonicznym można rozważyć, jeżeli:

¹ http://www.ppn.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=28&indeks_art=314

- był poprzedzony występującymi wcześniej napadami mioklonicznymi bądź częściowymi lub napadami typu *absence*;
- zapis EEG wykazuje zmiany w postaci wyładowań napadowych;
- u pacjenta stwierdza się objawy deficytu neurologicznego lub zmiany strukturalne w badaniach obrazowych;
- pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu.

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się od podania jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni, zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku. Rekomendacje SIGN podają, że lekami z wyboru w monoterapii padaczki ogniskowej z wtórnym uogólnieniem lub bez niego są: karbamazepina, walproinian, okskarbazepina, lamotrygina, zaś w padaczkach z napadami pierwotnie uogólnionymi — walproinian i lamotrygina. Ogólnie uważa się, że leki nowej generacji zalecane są wówczas, gdy u chorego nie osiągnięto całkowitej kontroli napadów lub gdy występują działania niepożądane lub istotne przeciwwskazania do podawania leków klasycznych. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej dwoma kolejnymi, podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, czyli równoczesnego podawania więcej niż jednego leku, najlepiej dwóch, rzadko trzech. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym ryzykiem interakcji i działań niepożądanych. Nie ma bezwzględnych wskazań do rutynowego oznaczania stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy chorych. Badania te pomagają w kontrolowaniu przestrzegania zaleceń leczenia przez pacjenta oraz prawidłowego dawkowania leków, dotyczą jedynie leków podstawowych. Nie oznacza się stężenia leków nowej generacji. Wykazano, że tak zwany docelowy zakres terapeutyczny dla większości leków nie znajduje potwierdzenia w praktyce klinicznej, z wyjątkiem karbamazepiny i fenytoiny, dla których istnieje dość ścisły związek pomiędzy stężeniem, a efektem terapeutycznym i toksycznością.

Rokowanie

Większość chorych z nowo rozpoznaną padaczką dobrze reaguje na leki przeciwpadaczkowe. Celem terapii jest całkowita kontrola napadów padaczkowych, którą udaje się uzyskać u 70–80% chorych, w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leku.

W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć:

- nieprawidłowe rozpoznanie padaczki;
- nieprawidłowy dobór leku do zespołu padaczkowego;
- nieprawidłowe przyjmowanie zalecanego leku;
- nadużywanie alkoholu lub innych leków.

Różne kategorie etiologiczne wykazują ścisły związek z poszczególnymi zespołami padaczkowymi oraz z długoterminowym rokowaniem. Zaproponowano 4 główne kategorie rokownicze: pierwsza to padaczki łagodne (20–30%), na przykład łagodna padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna padaczka rolandyczna, w której remisja występuje po kilku latach i często leczenie nie jest konieczne. Druga grupa to padaczki farmakowrażliwe (30%), na przykład większość zespołów z napadami nieświadomości, gdzie uzyskuje się łatwą kontrolę napadów po zastosowaniu leczenia i często dochodzi do spontanicznej remisji po kilku latach,

a także padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi po przebudzeniu. Trzecia grupa to padaczki farmakozależne (20%), na przykład młodzieńcza padaczka miokloniczna oraz padaczki częściowe skrytopochodne i objawowe, gdzie uzyskuje się kontrolę napadów pod wpływem leczenia, ale spontaniczna remisja jest mało prawdopodobna. Do czwartej grupy należą padaczki lekooporne (13–17%), cechujące się złym rokowaniem. Należy tu większość zespołów o etiologii skrytopochodnej lub objawowej często wiążące się z objawami deficytu neurologicznego, takie jak zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa, postępujące padaczki miokloniczne, epilepsja *partialis continua*, padaczka płata skroniowego na tle stwardnienia hipokampa i inne.²

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> Lamitrin (lamotryginum); tabletki 25 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990354818, Lamitrin (lamotryginum); tabletki 50 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346219, Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346318, Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 60 tab; kod EAN: 5909990346325, Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 5 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787111, Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 25 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787210, Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 100 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787319
Substancja czynna	lamotryginum
Droga podania	Tabletki/ tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia
Mechanizm działania	Wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanym napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu. Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie MZ nr R/3463
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	06.02.1995, 20.03.2000, 28.04.2005, 22.06.2006, 07.11.2007
Wnioskowane wskazanie	Leczenie padaczki w I rzucie
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zawarty w dodatkowej tabeli 5 oraz 6
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania	brak

² Jędrzejczak J. Padaczka - współczesne zasady diagnostyki i leczenia Przew Lek 2002, 5, 9, 26-32

oprócz wnioskowanego	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Lek/postać	Cena zbytu netto maks	Cena zbytu netto min
	Lamitrin EAN: 5909990354818	12,53 PLN	12 PLN
	Lamitrin EAN: 5909990346219	22,04 PLN	21 PLN
	Lamitrin EAN: 5909990346318	26,39 PLN	24 PLN
	Lamitrin EAN: 5909990346325	55,21 PLN	49 PLN
	Lamitrin S EAN: 5909990787111	6,92 PLN	6,86 PLN
	Lamitrin S EAN: 5909990787210	21,75 PLN	15 PLN
	Lamitrin S EAN: 5909990787319	82,60 PLN	60 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja		
Poziom odpłatności	Ryczałt		
Grupa limitowa	Stworzenie odrębnej grupy		
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak		

Tabela 5. Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej; zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia:	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50-100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 500 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy):			

Leczenie padaczki w I rzucie

Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 25-50 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ waiproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy:			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez waiproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200-400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 700 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ waiproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy:			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie 50-100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą, należy zastosować schemat leczenia taki, jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			

Tabela 6 Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat - zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki (całkowita dawka dobową w mg/kg masy ciała na dobę)

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości:	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1-10 mg/kg/dobę, chociaż u niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie większych dawek (do 15 mg/kg/dobę) w celu uzyskania pożądanej reakcji na leczenie. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy):			

Leczenie padaczki w I rzucie

Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	0,15 mg/kg/dobę* (raz na dobę)	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę)	1-5 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,3 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy :			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/	0,6 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5-15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 1,2 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 400 mg/dobę
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy :			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1-10 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie chorych na padaczkę w I rzucie”.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2012	<p>W przypadku napadów częściowych jako leki pierwszego rzutu rekomendowane są karbamazepina i lamotrygina, jeżeli są one nietolerowane lub nieodpowiednie należy zastosować lewetiracetam, okskarbazepinę lub walproinian sodu.</p> <p>W przypadku napadów uogólnionych toniczno-klonicznych rekomendowany jest walproinian sodu, a kiedy jest on nieodpowiedni należy zastosować lamotryginę, w następnej kolejności rozważyć karbamazepinę i okskarbazepinę.</p> <p>Lekiem rekomendowanym w przypadku wystąpienia u dzieci zespołu Lennox-Gausta jest walproinian sodu.</p>
USA	NGC 2012	<p>W przypadku napadów częściowych dzieciom, młodzieży i dorosłym jako leki pierwszego rzutu rekomendowane są karbamazepina i lamotrygina.</p> <p>W przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych z nowozdiagnozowanymi napadami toniczno-klonicznymi rekomendowany jest walproinian sodu, jeżeli jest on nieodpowiedni należy zastosować lamotryginę, następnie rozważyć zastosowanie karbamazepiny i okskarbazepiny.</p> <p>W przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych z napadami nieświadomości należy zastosować etosuksymid lub walproinian sodu, jeżeli są one nieodpowiednie należy zastosować lamotryginę.</p> <p>Walproinian sodu należy zastosować w przypadku dzieci, młodzieży i dorosłych z nowozdiagnozowanymi napadami mioklonicznymi, jeżeli jest on nieodpowiedni lub nietolerowany należy zastosować lewetiracetam lub topiramát.</p> <p>Lekiem rekomendowanym w przypadku wystąpienia u dzieci zespołu Lennox-Gausta jest walproinian sodu.</p>
USA	Epilepsy Society 2011	<p>W przypadku napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia lekami rekomendowanymi są karbamazepina, lamotrygina, lewetiracetam i okskarbazepina.</p> <p>W przypadku uogólnionych napadów toniczno-klonicznych należy zastosować karbazepinę, lamotryginę, okskarbazepinę i walproinian sodu.</p> <p>Walproinian sodu należy zastosować w przypadku napadów tonicznych lub atonicznych.</p> <p>W przypadku napadów nieświadomości należy zastosować etosuksymid, lamotryginę lub walproinian sodu.</p> <p>Lewetiracetam i walproinian sodu należy zastosować w przypadku napadów mioklonicznych.</p>
Wielka Brytania	SIGN 2003	<p>W napadach częściowych i wtórnie uogólnionych leki pierwszego rzutu to: karbamazepina, walproinian sodu, lamotrygina i okskarbazepina.</p> <p>Lekami z wyboru w leczeniu napadów uogólnionych są walproinian sodu i lamotrygina, powinny one być również przepisywane kiedy istnieją jakiegokolwiek wątpliwości co do typów napadów i / lub klasyfikacji zespołu.</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie chorych na padaczkę w I rzucie”.


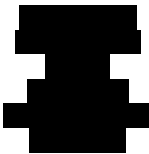
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	W Polsce do leczenia padaczki w monoterapii są zarejestrowane następujące leki CBZ, VPA, PHT, lamotrygina (LTG), okskarbazepina (Oxy-CBZ), topiramate (TPM). CBZ stosowana jest u ok. 30%, VPA 30%, LTG 15%, Oxy-CBZ (7%), TPM 8%, LEV 8%-10%, PHT-1%.	Nie ma takiej technologii. Można spodziewać się, że zmniejszy się odsetek chorych leczonych CBZ i VPA, ale nie będą to różnice bardzo duże.	Nie ma takiej technologii. W leczeniu padaczki podstawowe znaczenie ma indywidualny dobór leków w zależności od rodzaju napadów oraz ryzyka występowania napadów padaczkowych. Aczkolwiek należy podkreślić, że najtańszymi lekami przeciwpadaczkowymi nowej generacji są generyki lamotryginy.	W leczeniu padaczki trudno mówić o najskuteczniejszej metodzie leczenia, każdy lek ma trochę inny mechanizm działania. Skuteczne leczenie zależy od odpowiedniego doboru leku pod kątem rodzaju napadów. Lamotrygina, jako bloker kanałów sodowych ma mechanizm działania podobny jak CBZ i PHT, jednakże w przeciwieństwie do tamtych produktów leczniczych jest również skuteczna w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych.	Przez międzynarodowe grupy ekspertów, NICE i inne instytucje jako leki I-szego rzutu rekomendowane są CBZ,VPA.LEV,LTG
	W Polsce stosowane są następujące leki przeciwpadaczkowe: PB, PHT, AMI, VPA, FBM, VIM, GBP, TYA, OCBZ, PRY, ZON, LEV. Nie znam w Polsce publikowanych danych o zużyciu poszczególnych leków przeciwpadaczkowych.	Może zostać zwiększona, ale nieznaczna liczba pacjentów otrzymujących LTG jako lek I-wszego rzutu kosztem innych preparatów I-wszego rzutu.	Najtańszym preparatem jest phenobarbital (luminal)	Wszystkie leki nowej generacji mają cechować się wysokimi procentami skuteczności do 70%, niestety po 2 latach odsetek skuteczności w przypadkach padaczki lekoopornej obniża się tak, iż skuteczność aminozepiny jest 1-2% wyższa (tj. w granicach błędu statystycznego). Wśród tej grupy leków sugeruje się, iż z najwyższą skuteczność ma levetiracetam (Keppra).	jest to preparat stary, znaczy stosowany i rejestrowany w Polsce od 20 lat. Nowe postacie leku nie zmieniają wiedzy na jego temat.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej										
Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.										
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym/Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych										
Acidum valproicum	Convulex, kapsułki miękkie, 500 mg.	100 kaps.	5909990023813	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu	35,87 zł	46,52 zł	46,52 zł	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Padaczka	bezpłatny	0,00 zł
	Convulex 150, kapsułki miękkie, 150 mg	100 kaps.	5909990244317		14,52 zł	19,29 zł	14,21 zł		bezpłatny	5,08 zł
	Convulex 300, kapsułki miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416		21,06 zł	28,41 zł	28,41 zł		bezpłatny	0,00 zł
Carbamazepinum	Finlepsin 400 Retard, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909991014216	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaciach farmaceutyczne	11,80 zł	16,15 zł	12,64 zł	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Padaczka	ryczałt	6,71 zł
	Finlepsin 400 Retard, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl.	5909991014223		20,43 zł	26,74 zł	21,07 zł		ryczałt	8,87 zł
	Neurotop retard, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl.	5909990244614		23,65 zł	31,61 zł	31,61 zł		ryczałt	3,20 zł
	Tegretol CR 400, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116		12,12 zł	16,50 zł	12,64 zł		ryczałt	7,06 zł
	Timonil 300 retard tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990751211		13,18 zł	18,14 zł	15,81 zł		ryczałt	5,53 zł
	Timonil 600 retard tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl.	5909990751310		24,27 zł	32,27 zł	31,61 zł		ryczałt	3,86 zł

Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabletki, 0,5 mg	30 tabl.	5909990135615	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	8,10 zł	11,77 zł	11,77 zł	Padaczka	ryczałt	3,20 zł
	Clonazepamum TZF tabletki 2 mg	30 tabl.	5909990135516		4,10 zł	5,25 zł	2,94 zł		ryczałt	5,25 zł
Diazepamum	Diazepam DESITIN, wlew doodbytniczy, 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5ml	5909990709311	181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	16,09 zł	20,62 zł	12,40 zł	Padaczka	ryczałt	12,12 zł
	Diazepam DESITIN, wlew doodbytniczy, 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5ml	5909990709212		18,14 zł	24,79 zł	24,79 zł		ryczałt	3,20 zł
	Relanium, zawiesina doustna, 2 mg/5ml	100 g	5909990264018	181.2, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doustnego	5,40 zł	8,01 zł	8,01 zł		ryczałt	3,20 zł
	Relsed, m krowlewki doodbytnicze, 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5ml	5909990751518	181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	16,09 zł	20,62 zł	12,40 zł		ryczałt	11,42 zł
	Relsed, m krowlewki doodbytnicze, 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5ml	5909990751617		18,58 zł	25,26 zł	24,79 zł		ryczałt	3,67 zł
Ethosuximidum	Petimid, kapsułki, 250 mg	100 kaps.	5909990244911	157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	31,72 zł	41,54 zł	41,54 zł	Padaczka	ryczałt	3,20 zł
Magnesii valproas	Dipromal, tabletki powlekane, 200 mg	40 tabl.	5909990167111	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	9,94 zł	12,94 zł	7,58 zł	Padaczka	ryczałt	8,56 zł
Natrii valproas	Absenor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 tabl.	5909990042371	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	32,40 zł	42,89 zł	42,89 zł	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Padaczka	ryczałt	3,56 zł
	Absenor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 tabl.	5909990042364		56,16 zł	70,95 zł	70,95 zł		ryczałt	3,56 zł
	Convulex, syrop, 50 mg/ml	100 ml	5909990023912	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	8,59 zł	10,69 zł	4,74 zł	Padaczka	ryczałt	9,15 zł
	Depakine, syrop, 288,2 mg/5ml	150 ml	5909990307418		12,84 zł	16,18 zł	8,19 zł		ryczałt	11,19 zł

	Orfiril, roztwór doustny , roztwór doustny , 300 mg/5ml	250 ml	5909990414215		21,44 zł	26,69 zł	14,21 zł		ryczałt	15,68 zł
	Orfiril 150, tabletki, 150 mg	50 tabl.	5909990414116		10,29 zł	13,19 zł	7,10 zł		ryczałt	9,29 zł
	Orfiril 300, tabletki 300 mg	50 tabl.	5909990414314		14,06 zł	18,80 zł	14,21 zł		ryczałt	7,79 zł
	Orfiril 600, tabletki 600 mg	50 tabl.	5909990414512		23,64 zł	31,17 zł	28,41 zł		ryczałt	5,96 zł
	Orfiril Long 1000, minisaszetki o przedłużonym działaniu, 1000 mg	50 minisasz.	5909990987719	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	59,08 zł	74,08 zł	74,08 zł	Padaczka	ryczałt	3,56 zł
	Orfiril Long 150, kapsułki, 150 mg	50 kaps.	5909990987412		12,53 zł	16,77 zł	12,20 zł		ryczałt	7,77 zł
	Orfiril Long 300, kapsułki, 300 mg	50 kaps.	5909990987511		25,10 zł	32,17 zł	24,39 zł		ryczałt	10,98 zł
	Orfiril Long 500, minisaszetki, 500 mg	50 minisasz.	5909990987610		35,10 zł	44,83 zł	40,65 zł		ryczałt	7,38 zł
	Orfiril retard, tabletki dojelitowe o przedłużonym uwalnianiu 300 mg	50 tabl.	5909990414413		25,10 zł	32,17 zł	24,39 zł		Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Padaczka	ryczałt
Natrii valproas, Acidum valproicum	Depakine Chrono 300, tabletki powlekane o przedłużonym działaniu, 200 mg + 87 mg	30 tabl.	5909990694327	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,96 zł	17,65 zł	14,63 zł	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Padaczka	ryczałt	6,22 zł
	Depakine Chrono 500, tabletki powlekane o przedłużonym działaniu, 333mg + 145 mg	30 tabl.	5909990694426		17,82 zł	24,39 zł	24,39 zł		ryczałt	3,20 zł
	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	30 sasz.po 303 mg	5909990425693		5,02 zł	6,89 zł	4,88 zł		ryczałt	5,21 zł

Leczenie padaczki w I rzucie

	Depakine Chronosphere 1000, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754		42,23 zł	53,41 zł	48,78 zł		ryczałt	7,83 zł
	Depakine Chronosphere 250, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709		12,56 zł	16,80 zł	12,20 zł		ryczałt	7,80 zł
	Depakine Chronosphere 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730		21,11 zł	27,91 zł	24,39 zł		ryczałt	6,72 zł
	Depakine Chronosphere 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747		31,67 zł	40,68 zł	36,59 zł		ryczałt	7,29 zł
	ValproLEK 300, 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,2+0,087 g	30 tabl.	5909990619658		9,72 zł	14,19 zł	14,19 zł		ryczałt	3,20 zł
	ValproLEK 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,333+0,145 g	30 tabl.	5909990619672		16,63 zł	23,10 zł	23,10 zł		ryczałt	3,20 zł
Phenobarbitalum	Luminalum, czopki doodbytnicze, 15 mg	10 czop.	5909990148813	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaci do podawania doodbytniczego	2,15 zł	3,22 zł	3,22 zł	Padaczka	ryczałt	3,20 zł
	Luminalum, tabletki, 100 mg	10 tabl.	5909990260614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postaci do podawania doustnego	4,40 zł	6,58 zł	6,56 zł		ryczałt	3,22 zł
	Luminalum Unia, tabletki, 100 mg	10 tabl.	5909990812615		4,38 zł	6,56 zł	6,56 zł		ryczałt	3,20 zł

Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabletki, 100 mg	60 tabl.	5909990093519	156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	10,80 zł	15,37 zł	15,37 zł	Padaczka	ryczałt	3,20 zł
Primidonum	Mizodin, tabletki, 250 mg	60 tabl.	5909990274413	155.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - primidon	15,88 zł	21,89 zł	21,89 zł	Padaczka	ryczałt	3,20 zł

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla lamotryginy w populacji chorych na padaczkę w analizie wnioskodawcy wskazano karbamazepinę i walproinian.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
karbamazepina	karbamazepina i walproinian zajmują większość rynku z około 90% udziałem w sprzedaży DDD oraz około 95% udziałem w kwocie refundacji. Pozostałe leki refundowane we wskazaniu padaczka zajmują małą pozycję na rynku i są często stosowane w wybranych, specyficznych grupach pacjentów	Wybór zasadny.
walproinian		Wybór zasadny.

Inne refundowane leki w Polsce to: diazepam, primidon, fenobarbital, fenytoina, etosuksymid, klonazepam, jednakże mają one mały udział w rynku i powoli wychodzą z użycia ze względu na swoje działania niepożądane.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy zostały wskazane następujące przeglądy systematyczne: Anderson 2010, Connock 2006, French 2004, French 2007, Galbally 2010, Gamble 2009, Glauser 2006, Harden 2009, Kwan 2003, LaRoche 2004, Lott 2003, Maguire 2010, Posner 2008, Posner 2009, Sajatovic 2007, Schlienger 1998a, Schlienger 1998b, Tudur 2007, Vazquez 2004, Weijenberg 2010, Wilby 2005.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo lamotryginy.

Przeprowadzone wyszukiwanie nie wykazało różnic w znalezionych przeglądach systematycznych.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną lamotryginy w leczeniu padaczki w I rzucie.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Anderson 2010 Badanie uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie bezpieczeństwa</p>	<p>Cel: ocena kontroli napadów padaczkowych Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy: EMBASE, Medline (Ovid), The Cochrane Library, odniesienia bibliograficzne włączonych badań</p>	<p>Populacja: dzieci (poniżej 16 r. ż.) z padaczką Problem zdrowotny: padaczka u dzieci <16 r.ż. Interwencja/ Komparatory: różne LPP, w tym LTG Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT Inne: doniesienia anglojęzyczne</p>	<p>Włączone badania : 54 badania (26 – LPP w monoterapii; 28 – LPP w terapii skojarzonej) Wyniki i Wnioski autorów przeglądu: Stwierdzono, iż wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa leków w grupie dzieci i młodzieży są często podawane łącznie z wynikami dla dorosłych. RCT są najczęściej najlepszym źródłem informacji odnośnie skuteczności leków, jednak rzadko dostarczają wiarygodnych informacji na temat bezpieczeństwa. W badaniach rekrutujących dzieci powinien być ustanowiony niezależny komitet monitorujący AE, jednak w większości odnalezionych prac, taki komitet nie został powołany.</p>
<p>Connock 2006</p>	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library Controlled Clinical Trials Register, NHS EED, DARE, CRD, HEED, Science Citation Index, National Research Register, bibliografia badań oraz kontakt z ekspertami</p>	<p>Populacja: pacjenci z padaczką <18 r.ż. lub mieszana wiekowo populacja, gdy znajdowali się w niej pacjenci <18 r.ż. Problem zdrowotny: padaczka u dzieci (różne typy napadów padaczkowych) Interwencja / Komparatory: nowe LPP w monoterapii lub terapii skojarzonej - LTG, GBP, LEV, OXC, TGB, TPM i VGB Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT</p>	<p>Włączone badania : 84 Wyniki i Wnioski autorów przeglądu: Przeprowadzone analizy nie wskazują jednoznacznie na przewagę kosztową leków nowej generacji, ale również nie stwierdzono, aby były ewidentnie nieefektywne kosztowo.</p>
<p>French 2004, French 2007;</p>	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Current Contents, The Cochrane Library</p>	<p>Populacja: dorośli i dzieci z nowo zdiagnozowaną padaczką, z napadami częściowymi lub uogólnionymi Problem zdrowotny: nowo zdiagnozowana padaczka u dzieci i dorosłych; napady częściowe lub uogólnione Interwencja/Komparatory: nowe LPP (GBP, LTG, TPM, TGB, OXC, LEV, ZNS) Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT, kohortowe, kliniczno-kontrolne, obserwacyjne lub serie przypadków, przeglądy systematyczne i metaanalizy, również artykuły dot. zastosowania LPP w chorobach innych niż padaczka lub opisujące mechanizm działania LPP.</p>	<p>Włączone badania: 353 Wyniki i wnioski autorów przeglądu: W badaniu przeprowadzonym w populacji pacjentów w wieku 13-81 lat, w którym porównywano LTG z CBZ, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie % chorych bez napadów w okresie 24 tyg. (zarówno u pacjentów z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi). % utraty z badania był istotnie wyższy w grupie CBZ (21% vs 11,5%). W innym badaniu, przeprowadzonym w populacji pacjentów starszych, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy CBZ a LTG w zakresie skuteczności, jednak % pacjentów wycofanych z badania z powodu AE był istotnie wyższy w grupie CBZ (42% vs 18%), ponadto w grupie CBZ odnotowano wyższy % utraty z powodu wysypki (19% vs 3%). W porównaniu LTG z PHT nie wykazało istotnych różnic pomiędzy lekami ani w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa, poza % utraty z powodu wysypki, który był wyższy w grupie LTG (12% vs 5%). W badaniu zwraca uwagę istotnie wyższa dawka początkowa LTG (100 mg/dobę, 4-krotnie wyższa niż początkowa dawka zalecana). W grupie PHT istotnie częściej raportowano astenię (29% vs 16%), senność (28% vs 7%) i ataksję (11% vs 0). W populacji dzieci z typowymi napadami nieświadomości wykazano, że LTG jest skuteczniejsza od PLC (64% bez napadów w grupie LTG vs 21% w grupie PLC). Nie odnotowano utraty z badania w żadnej z grup.</p>

<p>Galbally 2010;</p>	<p>Cel: wpływ LPP na przebieg ciąży i zdrowie dzieci matek stosujących LPP w czasie ciąży</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, PsycINFO, Embase, The Cochrane Library, DARE, odniesienia bibliograficzne odnalezionych doniesień naukowych</p>	<p>Populacja: kobiety w ciąży oraz ich dzieci</p> <p>Problem zdrowotny: padaczka u kobiet w ciąży; wpływ leczenia na ciążę i zdrowie dzieci</p> <p>Interwencja/Komparatory: LTG, CBZ, VPA, lit</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: badania kohortowe, opisy przypadków</p> <p>Inne: doniesienia angielskojęzyczne</p>	<p>Włączone badania: bd</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu. Odnaleziono prace, w których wykazano, iż wszystkie oceniane leki zwiększały ryzyko wystąpienia komplikacji okołoporodowych i wad wrodzonych u dzieci matek stosujących LPP w ciąży, jednak odnaleziono również doniesienia naukowe wskazujące na brak istotnego wpływu tych leków na oceniane punkty końcowe (brak spójnych wyników badań klinicznych dla LTG; w przypadku VPA większość doniesień wskazuje na zwiększone ryzyko wad wrodzonych). W badaniach, w których oceniano wpływ LPP na rozwój neurologiczny dzieci matek stosujących LPP wykazano, iż VPA oraz politerapia LPP zwiększa ryzyko zaburzeń w rozwoju neurologicznym dzieci w porównaniu z innymi ocenianymi LPP, w tym LTG.</p>
<p>Gamble 2009</p>	<p>Przeszukane bazy: Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register, CENTRAL oraz MEDLINE, kontakt z firmami farmaceutycznymi i ekspertami przeprowadzającymi badania kliniczne.</p>	<p>Populacja: dzieci i dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką, niepowodzenie leczenia lub nawrót napadów po odstawieniu LPP innych niż CBZ i LTG</p> <p>Problem zdrowotny: napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne</p> <p>Interwencja/Komparatory: LTG, CBZ</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: RCT</p>	<p>Włączone badania: 5</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu: LTG cechuje się lepszą tolerancją niż CBZ. Czas do wycofania z badania był istotnie statystycznie dłuższy w grupie LTG w porównaniu do CBZ, aczkolwiek CBZ w porównaniu z LTG wydłużył czas do pierwszego napadu (różnica nieistotna statystycznie) oraz w grupie CBZ odsetek pacjentów wolnych od napadów jest wyższy niż w grupie LTG (różnica nieistotna statystycznie).</p> <p>Dostępne badania charakteryzują się zbyt krótkim okresem obserwacji, by móc ocenić m.in. różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do czasu do uzyskania 12-miesięcznej remisji napadów padaczkowych. Wskazuje się na konieczność kolejnych badań klinicznych dla LTG.</p>
<p>Glauser 2006;</p>	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Current Contents, The Cochrane Library</p>	<p>Populacja: dzieci i dorośli z nowo zdiagnozowaną lub nieleczoną padaczką</p> <p>Problem zdrowotny: napady padaczkowe pierwotnie częściowe, pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne i napady nieświadomości; dzieci i dorośli (padaczka nowo zdiagnozowana lub nieleczona)</p> <p>Interwencja/Komparatory: LPP I, II i III generacji</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: bd</p>	<p>Włączone badania: 50 RCT i 7 metaanaliz</p> <p>Wyniki i wnioski autorów przeglądu: W 2 badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów z napadami pierwotnie częściowymi nie stwierdzono różnic odnośnie do % pacjentów bez napadów i czasu do pierwszego napadu w okresie 24 i 40 tyg. pomiędzy LTG a CBZ i LTG a PHT. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy LTG a GBP w zakresie czasu do pierwszego napadu, a także % pacjentów wolnych od napadów.</p> <p>W populacji dzieci z napadami pierwotnie częściowymi stwierdzono porównywalną skuteczność CBZ i PHB, PHT, LTG i VPA w 8 badaniach. W innym badaniu potwierdzono porównywalną do CBZ skuteczność LTG i VGB.</p> <p>Dla populacji pacjentów w wieku podeszłym z napadami pierwotnie częściowymi odnotowano istotnie wyższy % utraty z badania w grupie CBZ (64,5% dla CBZ, 44,2% dla LTG, $p < 0,0001$). Najniższy % wycofania z badania z powodu AE odnotowano w grupie LTG (vs CBZ $p < 0,0001$).</p> <p>W populacji dorosłych z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w 3 badaniach raportowano porównywalną skuteczność TPM, OXC i LTG, a w 7 innych pracach wykazano porównywalną do CBZ skuteczność PHB, PHT, LTG i VPA. W 2 badaniach stwierdzono porównywalną skuteczność LTG i CBZ, PHT i GBP, a w osobnej pracy LTG i CBZ. W populacji dzieci</p>

			z napadami nieświadomości porównanie skuteczności LTG z PLC - na korzyść LTG. Nie przeprowadzono metaanalizy wyników badań klinicznych.
Harden 2009	Przeszukane bazy: MEDLINE, MEDLINE-In-Process, Current Contents, Biologic Abstracts, BIOSIS Previews	Populacja: kobiety w ciąży Problem zdrowotny: padaczka wśród kobiet w ciąży Interwencja/Komparatory: różne LPP w tym LTG, VPA Punkty końcowe: bd Metodyka: bd	Włączone badania: 25 doniesień naukowych Wyniki i wnioski autorów przeglądu: stosowanie LPP w pierwszym trymestrze ciąży prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia dużych wrodzonych malformacji u potomstwa, jednakże nie udało się określić, czy dotyczy to wszystkich LPP ogółem, czy też poszczególnych LPP. Brak jednoznacznych dowodów na to, czy LTG powoduje wzrost ryzyka wystąpienia dużych malformacji u potomstwa. Natomiast w porównaniu do VPA, LTG w mniejszym stopniu predysponuje do wystąpienia dużych wad (rekomenduje się stosowanie LTG lub PHT zamiast VPA). Wzrost ryzyka dużych wad u potomstwa jest prawdopodobnie wyższy u kobiet stosujących terapię skojarzoną vs stosujących monoterapię, a także podczas stosowania wyższych dawek VPA i LTG (wskazane jest zmniejszenie dawek przyjmowanych LPP).
Kwan 2003	Przeszukane bazy: bd	Populacja: chorzy z nowo zdiagnozowaną padaczką Problem zdrowotny: napady częściowe, pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne, napady nieświadomości u dzieci Interwencja/Komparatory: różne LPP, w tym: LTG vs CBZ/PLC Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT	Włączone badania: 27 badań, z czego 5 dotyczyło LTG i objęło 1400 pacjentów. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: porównanie LTG vs CBZ w populacji pacjentów dorosłych nie wykazało różnic pomiędzy grupami w zakresie % chorych wolnych od napadów po 24 i 40 tyg. leczenia, a także odnośnie czasu do pierwszego napadu padaczkowego. Wykazano istotne różnice na korzyść LTG odnośnie czasu do wycofania z badania (wyższy % wycofania z badania z powodu AE w grupie CBZ). Ponadto w grupie CBZ istotnie częściej występowała senność (22% vs 12%, p<0,05). W grupie LTG, pomimo gorszych wartości wyjściowych, wykazano istotną poprawę w zakresie jakości życia. W innym badaniu, w którym stosowano stałe dawki LPP (LTG 100 lub 200 mg/dobę; CBZ 600 mg/dobę) również nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami w zakresie skuteczności. W grupie CBZ istotnie więcej chorych wycofano z badania z powodu AE (10,3% dla CBZ vs 4,3 i 4,5% dla LTG w 2 dawkach). Analogiczne wyniki uzyskano w populacji pacjentów starszych (≥65 r.ż.), skuteczność badanych interwencji była porównywalna przy lepszym profilu bezpieczeństwa LTG (% pacjentów wycofanych z badania dla LTG vs CBZ - 18% vs 42%). W grupie CBZ częściej raportowano senność i wysypkę. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) - skuteczność LTG i CBZ była porównywalna, podczas gdy % utraty z powodu AE na korzyść LTG (9 vs 15%, p=0,03). W badaniu porównującym LTG z PLC u dzieci z napadami nieświadomości wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść LTG (% pacjentów wolnych od napadów).
LaRoche 2004	Przeszukane bazy: CENTRAL. Dane dotyczące farmakokinetyki zostały zaczerpnięte z bazy MEDLINE i b bibliografii	Populacja: chorzy na padaczkę Problem zdrowotny: padaczka Interwencja/Komparatory:	Włączone badania: 55 doniesień naukowych. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: Skuteczność LTG w monoterapii

	włączonych do analizy publikacji.	LPP III generacji (FBM, GBP, LTG, TPM, TGB, LEV, OXC, ZNS) Punkty końcowe: główne punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, populacja ≥ 20 dorosłych pacjentów, ≥ 6 tyg. interwencji Metodyka: RCT	została potwierdzona w dużym badaniu wielośrodkowym porównującym LTG (500 mg/dobę) z małymi dawkami VPA (1000 mg/dobę): 58% pacjentów z grupy LTG vs 31% z grupy VPA ukończyło badanie ($p=0,001$). Badania porównujące LTG z PHT i CBZ wykazały porównywalną skuteczność tych leków, podczas gdy profil bezpieczeństwa był lepszy w grupie LTG (mniej AE, niższy % wycofania z badania). W 2 pracach oceniano skuteczność LTG w populacji pacjentów z napadami uogólnionymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta. W większym badaniu wykazano 33% odpowiedzi na leczenie ($p=0,01$) i 34% redukcję częstości napadów. Ogółem we wszystkich odnalezionych pracach odsetek chorych z grupy LTG, którzy wycofali się z badania z powodu AE wynosił 10,2%, najczęstszą przyczyną dyskontynuacji była wysypka (3,8%). Odnaleziono raporty dotyczące progresji zmian skórnych do SJS. Jednak przegląd 73 przypadków polekowego SJS i TEN wykazał niższą częstość pojawiania się skórnych AE w grupie LTG niż w grupach PHB, PHT i CBZ. Wg kolejnego przeglądu ciężkie skórne AE występują częściej w przypadku szybkiego miareczkowania dawki LTG do dawki maksymalnej, a także u pacjentów pediatrycznych (1% vs 0,3% u dorosłych). Ponadto ryzyko skórnych AE jest istotnie wyższe w przypadkach równoczesnego stosowania LTG i VPA (VPA spowalnia metabolizm LTG).
Lott 2003	Przeszukane bazy: Pubmed.	Populacja: osoby starsze chore na padaczkę Problem zdrowotny: padaczka u osób w podeszłym wieku Interwencja/Komparatory: LTG Punkty końcowe: bd Metodyka: bd	Włączone badania: bd Wyniki i wnioski autorów przeglądu: LTG jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym w grupie osób w podeszłym wieku. Charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, gdy podawana jest w rekomendowanych dawkach. U osób starszych nie występuje zwiększone ryzyko występowania indukowanych leczeniem lamotryginą wysypki ani reakcji nadwrażliwości. Terapia skojarzona LTG z VPA może zwiększać ryzyko wysypki skórnej, a LTG z CBZ – ryzyko działań niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego. Interakcje LTG z innymi lekami są rzadkie. Istnieje potrzeba oceny LTG w grupie pacjentów w podeszłym wieku w badaniach klinicznych o dłuższym okresie obserwacji. (opracowane na podstawie abstraktu)
Maguire 2010	Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Database of Systematic Reviews oraz DARE i HTA	Populacja: chorzy na padaczkę Problem zdrowotny: napady padaczkowe uogólnione Interwencja/Komparatory: m.in. LTG vs PLC/CBZ/VPA Punkty końcowe: bd Metodyka: RCT	Włączone badania: 3 publikacje (2 RCT i 1 przegląd systematyczny). Wyniki i wnioski autorów przeglądu: W 1 RCT porównującym LTG vs CBZ (okres obserwacji 40 tyg.) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu wycofania z badania. Częstość występowania AE była podobna w obydwu grupach (LTG 88% vs CBZ 86%), najczęstsze AE były związane z CSN (LTG 47% vs CBZ 49%). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE (LTG 14% vs CBZ CR 25%, $p=0,078$). W RCT porównującym LTG vs VPA wykazano istotną statystycznie różnicę w % chorych, którzy osiągnęli 12-mies. remisję na korzyść VPA.
Posner 2008	Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE,	Populacja: dzieci chore na padaczkę	Włączone badania: 3 przeglądy systematyczne, 2 RCT, 1 badanie

	The Cochrane Library, NHS CRD, DARE, HTA, TRIP, NICE	Problem zdrowotny: Napady nieświadomości u dzieci Interwencja/Komparatory: m.in. LTG vs PLC lub LPP I i II generacji, w tym VPA Punkty końcowe: bd. Metodyka: RCT	będące otwartą kontynuacją RCT i 2 otwarte badania LTG jako terapii dodanej (<i>add-on</i>). Wyniki i wnioski autorów przeglądu: odnaleziono 1 RCT, w którym LTG porównywano z PLC: LTG była istotnie skuteczniejsza od PLC. W badaniu porównującym LTG vs VPA w populacji dzieci wcześniej nieleczonych z typowymi napadami nieświadomości analiza % pacjentów z 1-mies. okresem wolnym od napadów - na korzyść VPA ($p=0,004$). W 3-mies. i 12-mies. okresie obserwacji nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami. Żadnego pacjenta nie wycofano z badania z powodu AE. AE występowały rzadziej w grupie LTG (11% vs 32%).
Posner 2009	Przeszukane bazy: Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register, CENTRAL The Cochrane Library i EMBASE. Kontaktowano się także z firmami farmaceutycznymi	Populacja: dzieci i młodzież z napadami nieświadomości Problem zdrowotny: Napady nieświadomości u dzieci i młodzieży Interwencja/Komparatory: LTG, ETO, VPA Punkty końcowe: bd. Metodyka: bd.	Włączone badania: włączono 5 badań. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: brak wystarczających dowodów niezbędnych do wykazania wyższości którejś z rozpatrywanych interwencji w terapii napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży. VPA może prowadzić do nadwagi oraz może powodować wady wrodzone płodu. W jednym małym badaniu wykazano, że LTG zmniejsza ryzyko wystąpienia napadów w porównaniu z PLC. Nie stwierdzono różnic w skuteczności między VPA i ETO, ale niezbędne są dalsze badania w tym zakresie
Sajatovic 2007	Przeszukane bazy: Pubmed, Ovid, Searchlight, abstrakty konferencyjne, odniesienia bibliograficzne	Populacja: pacjenci ≥ 55 lat chorzy na padaczkę, demencję lub z zaburzeniami dwubiegunowymi. Problem zdrowotny: Pacjenci ≥ 55 lat z padaczką, zaburzeniami dwubiegunowymi lub demencją, Interwencja/Komparatory: LTG. Punkty końcowe: bd. Metodyka: bd.	Włączone badania: odnaleziono 14 doniesień naukowych (RCT, badania retrospektywne i opisy przypadków). Wyniki i wnioski autorów przeglądu: wśród RCT włączonych dla padaczki, wszystkie zostały uwzględnione również w niniejszej analizie. Na podstawie badań kontrolowanych oceniono, że LTG jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu padaczki u osób starszych.
Schlienger 1998a	Przeszukane bazy: MEDLINE oraz Uppsala Monitoring Centre WHO.	Populacja: chorzy na padaczkę z zespołem nadwrażliwości na LPP. Problem zdrowotny: pacjenci z zespołem nadwrażliwości na LPP Interwencja/Komparatory: LTG vs LPP z łańcuchem aromatycznym (m.in. PHT, CBZ, PHB) Punkty końcowe: bd. Metodyka: bd.	Włączone badania: Odnaleziono 26 opisów przypadków, z czego 9 zostało opublikowanych (łącznie 26 pacjentów). Wyniki i wnioski autorów przeglądu: zespół nadwrażliwości na LPP ma bardzo podobny przebieg u pacjentów stosujących LTG i inne starsze LPP z łańcuchem aromatycznym. W 19% przypadków leczonych LTG odnotowano ciężką skórą manifestację zespołu (vs 9% chorych stosujących PHT, CBZ lub PHB i 13% chorych stosujących PHT, wg różnych autorów). Natomiast dla LTG rzadziej raportowano eozynofilię (19% przypadków) i limfadenopatię (12%). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich 26 przypadkach równocześnie stosowano inny LPP (w 40% - LPP z łańcuchem aromatycznym).
Schlienger 1998b	Przeszukane bazy: MEDLINE oraz Uppsala Monitoring Centre WHO.	Populacja: chorzy na padaczkę z ciężkimi skórnymi AE związanymi z LTG Problem zdrowotny: pacjenci z ciężkimi skórnymi AE (zespół Stevensa-Johnsona - SJS i toksyczna nekroliza naskórka - zespół Lyella, TEN). Interwencja/Komparatory: LTG Punkty końcowe: bd.	Włączone badania: 57 doniesień naukowych, z czego 13 zostało opublikowanych Wyniki i wnioski autorów przeglądu: Związek pomiędzy wystąpieniem reakcji skórnej a stosowaniem LTG w 43 przypadkach klasyfikowano jako możliwy, w 11 - prawdopodobny, a w 3 - pewny. Pacjenci z TEN byli istotnie starsi niż pacjenci z SJS. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w rozkładzie płci, dawce LTG w momencie wystąpienia reakcji skórnej, czasu do wystąpienia reakcji i równoczesnego stosowania innych

		Metodyka: bd.	leków w chwili wystąpienia reakcji. Odsetek chorych stosujących równocześnie VPA był wyższy w grupie SJS (74% vs 64%) (różnica nieistotna statystycznie). Równoczesne stosowanie LPP z łańcuchem aromatycznym było podobne w obu grupach. Równoczesne stosowanie LTG i VPA zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych AE.
Tudur 2007	Przeszukane bazy: MEDLINE, CENTRAL, Cochrane Epilepsy Group z zastosowaniem strategii wyszukiwania Cochrane Epilepsy Group.	Populacja: dzieci lub dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką, nawrotem napadów lub brakiem skuteczności innego leczenia. Problem zdrowotny: napady częściowe (proste, złożone, wtórnie uogólnione) lub uogólnione toniczno-kloniczne u dzieci i dorosłych; padaczka nowo zdiagnozowana, nawrót choroby lub brak skuteczności wcześniej stosowanych LPP. Interwencja/Komparatory: CBZ, VPA, PHT, PGB, OXC, GBP, TPM, LTG Punkty końcowe: bd. Metodyka: bd.	Włączone badania: 20 RCT, obejmujących łącznie 6 418 pacjentów. Wyniki analizowano w podgrupach wg typu dominujących napadów padaczkowych. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: W grupie chorych z napadami częściowymi (4 628 (72%) pacjentów) oceniano: czas do niepowodzenia w leczeniu (LTG istotnie lepsza od pozostałych leków oprócz OXC), czas do 12-mies. remisji (nieistotna statystycznie przewaga CBZ nad TPM, LTG i PHT) i czas do wystąpienia pierwszego napadu (CBZ istotnie lepsza niż VPA, LTG i GBP). W grupie pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (1 790; 28%) oceniano: czas do niepowodzenia w leczeniu (nieistotny statystycznie trend na korzyść VPA nad LTG), czas do 12-mies. remisji (VPA istotnie lepszy od LTG), czas do pierwszego napadu (VPA istotnie lepszy od LTG). Autorzy podkreślają, że w grupie pacjentów z napadami częściowymi OXC i CBZ zapewniają najlepszą kontrolę napadów, natomiast LTG najlepszy profil bezpieczeństwa. Wskazywano na potrzebę dalszych badań dla populacji pacjentów z napadami pierwotnie uogólnionymi.
Vazquez 2004	Przeszukane bazy: MEDLINE.	Populacja: chorzy z nowo zdiagnozowaną padaczką, padaczka lekooporną i dzieci z napadami nieświadomości. Problem zdrowotny: nowo zdiagnozowana padaczka/padaczka lekooporna/napady nieświadomości u dzieci Interwencja/Komparatory: LPP I i II generacji vs LPP III generacji (GBP, LTG, OXC, VGB) Punkty końcowe: bd. Metodyka: bd.	Włączone badania: włączono 17 badań, brak danych dotyczących liczebności pacjentów ogółem. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: LPP III generacji były prawie zawsze lepiej tolerowane (niższy % AE i wycofania z badania z powodu AE). GBP, LTG, OXC i VGB były lepiej tolerowane niż CBZ. W 1 z badań wykazano, że LTG była istotnie skuteczniejsza od PLC w populacji dzieci w wieku 3-15 lat z napadami nieświadomości (4 tyg. wolne od napadów u 64% pacjentów, u których stosowano LTG w monoterapii vs 21% pacjentów z grupy PLC), LTG była dobrze tolerowana (żaden z pacjentów nie został wycofany z badania z powodu AE). W populacji pacjentów z padaczką lekooporną LTG w monoterapii była istotnie bardziej efektywna niż niskie lub minimalnie skuteczne dawki VPA. VPA, VGB, LTG, GBP, TGB, LEV nie wchodzi w interakcje z antykoncepcją hormonalną.
Weijenberg 2010	Przeszukane bazy: PubMed (Medline), Embase i The Cochrane Library	Populacja: pacjenci <18 r.ż. z padaczką. Problem zdrowotny: dzieci z padaczką Interwencja/Komparatory: leki I generacji vs II generacji (monoterapia) Punkty końcowe: bd. Metodyka: RCT.	Włączone badania: 9 badań klinicznych. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi I i II generacji, aczkolwiek uwzględnione w analizie badania cechowały się znaczną heterogenicznością.
Wilby 2005	Przeszukane bazy: CRD DARE i HTA, Controlled Clinical Trials, Health Evidence	Populacja: dorośli z nowo zdiagnozowaną lub oporną	Włączone badania: 212 doniesień naukowych. Wyniki i wnioski autorów przeglądu: brak jest wystarczającej liczby

	<p>Bulletins Wales, HSTAT, ISTP, NCCHTA, NGC, NICE, SCI, SIGN, TRIP, CCTR, CDSR, EMBASE, MEDLINE, NRR, PREMEDLINE, PsycINFO</p>	<p>padaczką.</p> <p>Problem zdrowotny: padaczka u dorosłych (różne typy napadów padaczkowych).</p> <p>Interwencja/Komparatory: leki nowej generacji (LTG, GBP, LEV, OXC, TGB, TPM i VGB)</p> <p>Punkty końcowe: bd.</p> <p>Metodyka: (przeglądy systematyczne Cochrane, RCT i inne).</p>	<p>dobrej jakości badań klinicznych potwierdzających korzyści ze stosowania nowych LPP nad starszymi LPP w monoterapii czy też terapii skojarzonej, jak również potwierdzających różnice między nimi. Ograniczone, słabej jakości badania wskazują, że LTG i OXC pozwalają na znaczącą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu do starszych LPP, brak jednak spójnych i statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym % pacjentów wolnych od napadów. Brak różnic pomiędzy monoterapią LTG i CBZ u starszych pacjentów. Brak spójnych i przekonujących dowodów, pozwalających wyciągać wnioski dotyczące względnego bezpieczeństwa nowych LPP między sobą, starszymi LPP lub PLC. Ogólnie rzecz biorąc, dane odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazały spójnych i statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami, wyjątek stanowiło porównanie między nowymi LPP stosowanymi w skojarzeniu i PLC, gdzie wykazano istotne różnice na korzyść nowszych LPP. Nowsze LPP stosowane w monoterapii mogą być opłacalne w leczeniu pacjentów, u których wystąpiły AE, u których terapia starszymi LPP jest nieskuteczna, lub gdy wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania starszych LPP.</p>
--	---	--	--

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania, strategia przeprowadzona została w sposób właściwy i zgodny z wymaganiami AOTM oraz była adekwatna do przedmiotu analizy. Data odcięcia nie została podana.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (wymienione poniżej). Przeszukano również serwisy internetowe.

Nie wykryto błędów w hasłach kwerend, słowa kluczowe zostały prawidłowo dobrane. Nie stwierdzono niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujące na błędy w procesie wyszukiwania lub niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 niezależnie działające osoby. Nie odnaleziono odstępstw od przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W ramach analizy weryfikacyjnej raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny przeprowadzono własne wyszukiwanie, które potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane po dacie złożenia wniosku.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, raporty HTA). Wnioskodawca korzystał z :

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE,
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) oraz wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA:
 - Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
 - NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA),
- rejestr badań klinicznych - ClinicalTrials.gov,

- rejestr badań RCT - ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register),
- rejestr badań klinicznych w toku oraz badań klinicznych zakończonych prowadzony przez firmę GSK (GlaxoSmithKline) (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>),
- Epileptologia - International Journal for Clinical and Experimental Research wydawana przez Fundację Epileptologii Profesora Jerzego Majkowskiego.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach, a także przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli oraz dzieci i młodzież (niezależnie od etiologii napadów padaczkowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nowo zdiagnozowaną lub wcześniej nieleczoną padaczką, - z wcześniej zdiagnozowaną i leczoną padaczką, u których wystąpił brak odpowiedzi na wcześniejszą monoterapię (brak kontroli napadów mimo leczenia) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nawrotem padaczki po okresie remisji, występującym po przerwaniu wcześniejszego leczenia. <p>W odniesieniu do typu napadów padaczkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej – napady częściowe i uogólnione, - dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat – typowe napady nieświadomości. 	Dorośli oraz dzieci i młodzież z padaczką lekooporną.	
Interwencja	lamotrygina	lamotrygina podawana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi	
Komparatory	karbamazepina walproinian		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - brak napadów padaczkowych, - co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych, - ukończenie badania (wskaźnik retencji), - niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności łącznie), - utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, - utrata z badania z powodu braku skuteczności, - czas do pierwszego napadu 		

Leczenie padaczki w I rzucie

	<p>padaczkowego,</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu), - czas do utraty z badania z powodu AE, - czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności, - czas do remisji napadów padaczkowych, - zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki - SUDEP (<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>), - jakość życia związana ze zdrowiem, - działania niepożądane ogółem, - ciężkie działania niepożądane, - działania niepożądane związane z leczeniem, - poszczególne działania niepożądane. 		
Typ badań	<p>raporty HTA przeglądy systematyczne</p>	<p>opisy przypadków serie przypadków badania in vitro badania na zwierzętach prace oceniające wpływ leków na surogaty przeglądy niesystematyczne prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji</p>	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W 13 badaniach z randomizacją oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii lamotryginą względem karbamazepiny u pacjentów z padaczką (2001 chorych leczonych lamotryginą i 1506 leczonych karbamazepiną), natomiast w 9 randomizowanych badaniach klinicznych porównywano efektywność monoterapii lamotryginy oraz walproinianu (837 chorych leczonych lamotryginą i 790 leczonych walproinianem) (w 3 RCT oceniano lamotryginę zarówno względem karbamazepiny, jak również walproinianu). Okres interwencji w uwzględnionych w analizie randomizowanych badaniach klinicznych wynosił od 20 do 52 tygodni (z wyj. pracy SANAD – 6,6 lat i Stephen 2007 - 104 tygodnie). Wszystkie badania włączone do analizy skuteczności to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Lamotrygina vs Karbamazepina				
Brodie 1995 IIA Badanie wsparte przez Wellcome Foundation	-randomizacja, - stratyfikacja w zależności od typu napadów padaczkowych, - podwójne zaślepienie, - badanie wieloośrodkowe (8 ośrodków), Wielka Brytania - ocena w skali JADAD – 4 <u>Okres leczenia:</u> 48 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg.	<u>Schemat leczenia:</u> LTG - 50 mg (50 mg - 1 tabletka rano przez pierwszy tydzień; 100 mg- 1 rano i 1 wieczorem przez drugi tydzień; 150 mg - 1 rano i 2 wieczorem przez kolejne 2 tyg., następnie faza dostosowywania dawki: 5.-24. tydzień). Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 150 (100-300) mg/dobę CBZ - 200 mg (200 mg - 1 tabletka rano przez pierwszy tydzień; 400 mg - 1 rano i 1 wieczorem przez drugi tydzień; 600 mg - 1 rano i 2 wieczorem przez kolejne 2 tyg., następnie faza dostosowywania dawki: 5.-24. tydzień) Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 600 (300-1400) mg/dobę	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci w wieku ≥ 13 lat - nowo zdiagnozowana padaczka (częściowe i/lub uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe) -nieleczeni wcześniej lekami przeciwpadaczkowymi -co najmniej 2 napady podczas ostatnich 6 mies. przed rozpoczęciem badania (jeden z nich w ciągu ostatnich 3 mies. przed badaniem). <u>Kryteria wykluczenia:</u> -poważna choroba organiczna lub psychiczna -poważna obniżona sprawność umysłowa -ostra lub postępująca choroba neurologiczna -nieprawidłowe wyniki laboratoryjne ocenione jako istotne klinicznie -stosowanie jakiegokolwiek leczenia długotrwałego z wyj. doustnej antykoncepcji -nadużywanie alkoholu i/lub innej substancji -ciąża, karmienie piersią lub możliwość bycia w ciąży. <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 131 CBZ: n = 129	- brak napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 24 i 40 tyg. leczenia, - liczba napadów w ciągu ostatnich 24 i 40 tyg. leczenia, - ukończenie badania, - utrata z badania ogółem, - utrata z badania z różnych powodów (AE, brak skuteczności), - czas do wystąpienia pierwszego napadu po 6 tyg. leczenia, - czas do utraty z badania, - poszczególne AE, - AE prowadzące do utraty z badania
Brodie 1999 IIA Sponsor: brak danych	- randomizacja - stratyfikacja - podwójne zaślepienie - badanie wieloośrodkowe (26 ośrodków), Wielka Brytania - ocena w skali JADAD – 5. <u>Okres leczenia:</u> 24 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.	<u>Schemat leczenia:</u> LTG - (1-2 tydz. - 25 mg, 3-4 tydz. - 25 mg TD (50 mg/dobę), 5-6 tydz. - 50 mg TD (100 mg/dobę), następnie faza dostosowywania dawki w zakresie 100-500 mg/dobę) Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 100 (75-300) mg/dobę CBZ - (1-2 tydz. - 100 mg, 3-4 tydz. - 100 mg TD (200 mg/dobę), 5-6 tydz. - 200 mg TD (400 mg/dobę), następnie faza dostosowywania dawki w zakresie 400-2000 mg/dobę) Mediana (zakres) dla pacjentów, którzy ukończyli badanie: 400 (200-800) mg/dobę	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowana padaczka - wiek ≥ 65 lat - co najmniej 2 napady (bez względu na rodzaj napadu) w okresie 1 roku przed włączeniem do badania, w tym co najmniej jeden w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania - wynik testu Hodkinson Mental Test ≥ 7 Spodziewana dalsza długość życia >6 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 102 CBZ: n = 48	- brak napadów w ciągu ostatnich 16 tyg. leczenia, - czas do wystąpienia pierwszego i czwartego napadu, - czas do utraty z badania, - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem, z powodu AE, z powodu braku skuteczności), - zgony, - AE ogółem, - SAE, - AE prowadzące do utraty z badania, - AE związane z leczeniem, -poszczególne AE
Fakhoury 2004 IIA Sponsor:	-randomizacja, - brak zaślepienia,	<u>Schemat leczenia:</u> LTG (dodana zgodnie z	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 16 lat - pacjenci z padaczką z	- brak napadów, - $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów podczas fazy

Leczenie padaczki w I rzucie

GlaxoSmithKline	<p>- badanie wieloośrodkowe (52 ośrodki), USA</p> <p>- ocena w skali JADAD – 2.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 28 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tyg.</p>	<p>ChPL)</p> <p>CBZ (dawkowanie i schemat wprowadzania leku ustalony przez badacza, starano się, by był zgodny z tym opisanym w ChPL)</p>	<p>jakimkolwiek typem napadów klasyfikowanym wg International Classification of Seizures</p> <p>- monoterapia LPP trwająca ≥ 4 tyg. przed kwalifikacją do badania</p> <p>- brak kontroli napadów padaczkowych mimo leczenia</p> <p>- ≥ 2 napady padaczkowe w ciągu 8 tyg. przed kwalifikacją do badania</p> <p>- wg oceny klinicysty, chorzy kwalifikujący się do terapii wspomagającej LTG, CBZ lub VPA oraz ew. kandydaci do przełączenia leczenia na monoterapię LTG, CBZ lub VPA</p> <p>- kobiety tylko z ujemnym testem ciążowym i wyrażające zgodę na stosowanie wiarygodnych metod antykoncepcyjnych lub niezdolne do zajścia w ciążę.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- leczenie >1 LPP w momencie kwalifikacji do badania</p> <p>- stosowanie fenobarbitalu lub prymidonu, których nie można odstawić w ciągu 8 tyg.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 98</p> <p>CBZ: n = 46</p>	<p>monoterapii (21-28 tydz.) oraz pozostałych faz,</p> <p>- czas do niepowodzenia leczenia (przerwanie stosowania badanego leku z powodu braku skuteczności lub niskiej tolerancji),</p> <p>- czas do wystąpienia pierwszego napadu,</p> <p>- ukończenie badania,</p> <p>- przerwanie leczenia,</p> <p>- niepowodzenie leczenia,</p> <p>- AE ogółem związane z leczeniem,</p> <p>- poszczególne AE związane z leczeniem</p>
<p>Gilad 2007 IIA</p> <p>Sponsor: brak danych</p>	<p>-randomizacja</p> <p>- brak zaślepienia</p> <p>- badanie jednoośrodkowe (Izrael)</p> <p>- ocena w skali JADAD – 1.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: dawka stopniowo zwiększana o 25 mg każdego tygodnia do dawki docelowej 200 mg/dobę (100 mg TD)</p> <p>CBZ: dawka stopniowo zwiększana o 100 mg każdego dnia do dawki docelowej 600 mg/dobę (300 mg TD)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nowo zdiagnozowana padaczka</p> <p>- pierwszy pojedynczy napad padaczkowy występujący po udarze niedokrwiennym mózgu (zarówno wczesny (do 2 tyg. od udaru), jak i późny (po 2 tyg. od udaru))</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- inne, niż udar, przyczyny napadu padaczkowego, w tym wylew podpajęczynówkowy lub śródmózgowy,</p> <p>- choroby neurodegeneracyjne tj. choroba Alzheimera,</p> <p>- ostre zaburzenie równowagi elektrolitycznej lub inne zaburzenia metaboliczne</p> <p>- ostra poważna choroba psychiczna</p> <p>- <i>status epilepticus</i> lub >2 napady padaczkowe w ciągu pierwszych 24 godz. badania</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 32</p> <p>CBZ: n = 32</p>	<p>- brak napadów,</p> <p>- utrata z badania z powodu AE,</p> <p>- zgony,</p> <p>- AE ogółem,</p> <p>- poszczególne AE</p>
<p>LAM40119 IIA</p> <p>Badanie zostało zorganizowane przez Korean Epilepsy</p>	<p>- randomizacja</p> <p>- brak zaślepienia</p> <p>- wieloośrodkowe (21 ośrodków) Korea</p> <p>- ocena w skali JADAD –</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG - (dawka początkowa 25 mg/dobę; następnie dawka zwiększana zgodnie z ustalonym</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nieleczona wcześniej padaczka</p> <p>- częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe</p> <p>- co najmniej 2</p>	<p>- ukończenie badania,</p> <p>- utrata z badania ogółem,</p> <p>- utrata z badania z różnych powodów (AE, brak skuteczności),</p> <p>- brak napadów padaczkowych w ciągu</p>

Leczenie padaczki w I rzucie

Society	<p>2</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 32 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 32 tyg.</p>	<p>harmonogramem do 200 mg/dobę (schemat podania OD lub TD)). Dawka podtrzymująca powinna być osiągnięta w ciągu 8 tyg. zgodnie z protokołem.</p> <p>Faza utrzymywania dawki (200 mg/dobę): kolejne 24 tyg. Dawka mogła być modyfikowana w zakresie 100-500 mg/dobę, by uzyskać odpowiednią kontrolę napadów lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AE</p> <p>CBZ - (dawka początkowa 100 mg/dobę; następnie dawka zwiększana zgodnie z ustalonym harmonogramem do 600 mg/dobę (schemat podania OD lub TD)). Dawka podtrzymująca powinna być osiągnięta w ciągu 8 tyg. zgodnie z protokołem.</p> <p>Faza utrzymywania dawki (600 mg/dobę): kolejne 24 tyg. Dawka mogła być modyfikowana w zakresie 400-1200 mg/dobę, by uzyskać odpowiednią kontrolę napadów lub w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych AE.</p>	<p>nieprovokowane napady podczas ostatnich 24 tyg. przed rozpoczęciem badania, z odstępem pomiędzy napadami większym niż 24 godz</p> <p>- negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym (w trakcie badania kobiety te miały stosować wiarygodne metody antykoncepcji).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - postępująca choroba centralnego systemu nerwowego - stosowanie LTG lub CBZ w przeszłości - napady związane z leczeniem w wywiadzie - spożywanie a alkoholu - ostre stany chorobowe. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 264</p> <p>CBZ: n = 129</p>	<p>fazy utrzymywania dawki,</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w fazie utrzymywania dawki, - zgony, - AE ogółem, - SAE, - AE związane z leczeniem, - poszczególne AE
<p>Lee 2011 IIA Badanie wsparte finansowo przez GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja - brak zaślepienia - wieloośrodkowe, Korea - ocena w skali JADAD – 3 <p><u>Okres leczenia:</u> 48 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: 25 mg/dobę – 1-2 tydz., 50 mg/dobę – 3-4 tydz., 100 mg/dobę – 5-6 tydz., 200 mg/dobę – 7-8 tydz.</p> <p>CBZ: 100 mg/dobę – 1-2 tydz., 200 mg/dobę – 3-4 tydz., 400 mg/dobę – 5-6 tydz., 600 mg/dobę – 7-8 tydz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 16-60 lat - nowo zdiagnozowana padaczka lub padaczka nieleczone przez co najmniej rok (napady częściowe) - co najmniej 1 napad z lub bez wtórnego uogólnienia w ciągu ostatniego roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie jakiegokolwiek leczenia przeciwpadaczkowego w ciągu ostatniego roku (z wyj. leczenia w sytuacjach nagłych przez okres ≤2 tyg.) - wynik w skali FSIQ <70 - idiopatyczna padaczka z napadami uogólnionymi - aktywna infekcja lub postępująca choroba centralnego układu nerwowego - jakiegokolwiek neurologiczne lub inne zaburzenia, które wymagają zmian leczenia lub dawkowania. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 39</p> <p>CBZ: n = 34</p>	<ul style="list-style-type: none"> - funkcje poznawcze i zachowanie oceniane za pomocą testów neuropsychologicznych m. in. COWAT, Positive Symptom Total, Global Severity Index; - jakość życia (Symptom Check List-90, QOLIE-31), - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - brak napadów padaczkowych

Leczenie padaczki w I rzucie

<p>Nieto-Barrera 2001 IIA Sponsor: brak danych</p>	<p>- randomizacja</p> <p>- ze stratyfikacją ze względu na wiek (2-12, 13-64 i ≥65 lat) i kraj</p> <p>- brak zaślepienia</p> <p>- badanie wieloośrodkowe</p> <p>- ocena w skali Jadad – 1</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG</p> <p>- pacjenci w wieku 2-12 lat:</p> <p>(1-2 tydz. - 0,5 mg/kg OD, 3-4 tydz. - 1 mg/kg OD, 5 tydz. - 2 mg/kg OD, 6 tydz. – 2 lub 3 mg/kg OD, 7-24 tydz. - faza dostosowywania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie: 2-15 mg/kg OD</p> <p>- pacjenci w wieku 13-64 lata:</p> <p>1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, 5 tydz. - 100 mg OD, 6 tydz. – 150 mg OD, 7-24 tydz. - faza dostosowywania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie: 200-700 mg OD)</p> <p>-pacjenci w wieku powyżej 65 lat:</p> <p>1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, 5 tydz. - 100 mg OD, 6 tydz. – 100 lub 150 mg OD, 7-24 tydz. - faza dostosowywania dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie: 100-700 mg OD</p> <p>CBZ</p> <p>- pacjenci w wieku 2-12 lat:</p> <p>5-40 mg/kg na dzień</p> <p>- pacjenci w wieku powyżej 13 lat:</p> <p>100-1500 mg/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nowo zdiagnozowana lub obecnie nieleczona padaczka (napady częściowe dobrze rozpoznawalne przez pacjenta lub opiekuna i możliwe do sklasyfikowania)</p> <p>- wiek ≥2 lata</p> <p>- co najmniej 2 częściowe napady w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania i co najmniej 1 napad częściowy lub wtórnie uogólniony napad toniczno-kloniczny w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania</p> <p>- nieprawidłowości ogniskowe (w ocenie radiologicznej lub EEG).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 417 CBZ: n = 201</p>	<p>- brak napadów w ciągu ostatnich 16 tyg. leczenia,</p> <p>- odsetek pacjentów, którzy nie zostali utraceni z badania przed końcem 18 tyg. leczenia i byli wolni od napadów w ciągu ostatnich 16 tyg. leczenia, ukończenia badania,</p> <p>- utrata z badania ogółem i z powodu AE/zgonu,</p> <p>- czas do utraty z badania,</p> <p>- AE ogółem,</p> <p>- SAE,</p> <p>- AE związane z leczeniem,</p> <p>- poszczególne AE</p>
<p>Reunanen 1996 IIA Sponsor: brak danych</p>	<p>- randomizacja</p> <p>- brak zaślepienia</p> <p>- badanie wieloośrodkowe (56 ośrodków), Europa, Australia</p> <p>- ocena w skali Jadad – 2</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 30 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG 100 - (1-2 tydz. - 25 mg/dobę, 3-4 tydz. - 50 mg/dobę, 5-30 tydz. - 100 mg/dobę)</p> <p>LTG 200 - (1-2 tydz. - 25 mg/dobę, 3-4 tydz. - 50 mg/dobę, 5-30 tydz. - 200 mg/dobę)</p> <p>CBZ 600 - (1-2 tydz. - 200 mg/dobę, 3-4 tydz. - 400 mg/dobę, 5-30 tydz. - 600 mg/dobę)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek >12 lat</p> <p>- nieleczona, nowo zdiagnozowana padaczka lub nawrót padaczki (pacjenci z obecną padaczką definiowani byli jako ci, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi, ale otrzymali nie więcej niż 2 dawki leku przeciwpadaczkowego w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania)</p> <p>- częściowe i/lub uogólnione napady toniczno-kloniczne</p> <p>- co najmniej 2 napady w ciągu 6 mies. (co najmniej 1 w ciągu 3 mies.) przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- stan padaczkowy (<i>status epilepticus</i>) w wywiadzie</p> <p>- wystąpienie >30 epizodów napadów w ciągu 6 mies.</p>	<p>- brak napadów w ciągu ostatnich 24 tyg. leczenia,</p> <p>- czas do wystąpienia pierwszego napadu,</p> <p>- czas do utraty z badania,</p> <p>- ukończenie badania,</p> <p>- utrata z badania (ogółem, z powodu AE, z powodu braku skuteczności),</p> <p>- zgony,</p> <p>- AE ogółem,</p> <p>- AE związane z leczeniem,</p> <p>- AE prowadzące do utraty z badania,</p> <p>- poszczególne AE.</p>

Leczenie padaczki w I rzucie

			<p>przed włączeniem do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków przeciwpadaczkowych w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania (z wyj. 1-2 dawek w ostrej fazie choroby) - istotne choroby organiczne lub psychiczne - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych - stosowanie lub nadużywanie jakichkolwiek leków lub innych substancji, które mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - ciąża, laktacja, możliwość bycia w ciąży. <p><u>Liczebność grup:</u> LTG 100: n = 115 LTG 200: n = 111 CBZ: n = 117</p>	
<p>Rowan 2005 IIA Sponsor: Department of Veterans Affairs, Cooperative Studies Program</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja - podwójne zaślepienie - badanie wieloośrodkowe (18 ośrodków) USA - ocena w skali Jadad – 5 <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: 25 mg/dobę – 1-2 tydz., 50 mg/dobę – 3-4 tydz., 100 mg/dobę – 5 tydz. Dawka docelowa 150 mg/dobę</p> <p>CBZ: 200 mg/dobę – 1-2 tydz., 400 mg/dobę – 3-4 tydz., 200 mg/dobę – kolejne tyg. Dawka docelowa 600 mg/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 65 lat (po roku trwania badania kryterium rozszerzono i włączano pacjentów w wieku \geq60 lat) - nowo zdiagnozowana padaczka - nieleczeni dotychczas lekami przeciwpadaczkowymi, leczeni jedynie doraźnie (tzn. krócej niż 4 tyg.) lub stosujący leki przeciwpadaczkowe, których stężenie nie osiągnęło poziomu terapeutycznego - \geq1 napad padaczkowy w okresie 3 miesięcy przed badaniem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - współwystępowanie chorób rokujących przeżycie $<$1 rok - postępujące zespoły neurologiczne i stany kliniczne, które mogłyby w istotny sposób zmienić odpowiedź na leczenie przeciwpadaczkowe - poważne zaburzenia psychiczne - alkoholizm lub nadużywanie leków - nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich w wywiadzie. <p><u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 200 CBZ: n = 198</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ukończenie badania, - brak napadów, - czas do wystąpienia pierwszego napadu, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - zgony, - poszczególne działania niepożądane
<p>Saetre 2007 Sponsor: GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja - podwójne zaślepienie - badanie wieloośrodkowe (29 ośrodków) Chorwacja, Finlandia, Francja, Włochy, Norwegia - ocena w skali Jadad – 4 <p><u>Okres leczenia:</u> 40 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: 25 mg/dobę (1-2 tydz.; podawana wieczorem), 50 mg/dobę podawane w schemacie 25 mg TD (3-4 tydz.), 100 mg/dobę podawane w schemacie 50 mg TD (przez kolejne 36 tyg.)</p> <p>CBZ: 100 mg/dobę (1-2 tydz.; podawana wieczorem), 200 mg/dobę podawane w schemacie 100 mg TD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 65 lat - nowo zdiagnozowana padaczka - napady częściowe, z lub bez wtórnego uogólnienia, lub pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne - \geq2 nawracające niesprowokowane napady padaczkowe z \geq1 napadem w okresie 6 mies. przed badaniem, - wskazania kliniczne do rozpoczęcia terapii 	<ul style="list-style-type: none"> - brak napadów, ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - czas do utraty z badania, czas do wystąpienia pierwszego napadu, - AE ogółem, - SAE, - AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, - poszczególne AE, - zgony,

Leczenie padaczki w I rzucie

	40 tyg.	(3-4 tydz.), 400mg/dobę podawane w schemacie 200mg TD (przez kolejne 36 tyg.)	<p>przeciwpadaczkowej</p> <ul style="list-style-type: none"> - spodziewana dalsza długość życia w momencie rozpoczęcia badania wynosząca >1 rok - zdolność do wyrażenia pisemnej zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotnie uogólnione napady nieświadomości, napady toniczne, atoniczne lub kloniczne albo miokloniczne - >2-tyg. terapia LPP w ciągu ostatnich 6 mies. - wcześniejsze leczenie LTG lub CBZ - stosowanie jakiegokolwiek LPP w ciągu okresu równego czasowi 5 okresów półtrwania eliminacji leku w okresie bezpośrednio przed badaniem - poważna choroba psychiczna lub poważne upośledzenie umysłowe - ostra lub przewlekła niewydolność wątroby - istotne zaburzenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego - nadużywanie a alkoholu i/lub innych substancji - klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach testów biochemicznych - poziom mocznika we krwi >20 mmol/l - nadwrażliwość lub inne przeciwwskazania do stosowania LTG lub CBZ - stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy w okresie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania - stosowanie innego leczenia mogącego, w opinii badacza, być przeciwwskazaniem do leczenia LTG lub CBZ - udział w innym badaniu na miesiąc przed lub w trakcie badania. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 93</p> <p>CBZ: n = 91</p>	- jakość życia związana ze zdrowiem
<p>SANADa IIA Sponsor: NHS (80% środków) oraz producenci badanych leków (GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer, Sanofi-Synthelabo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja - brak zaślepienia - badanie wielośrodkowe (90 ośrodków) Wielka Brytania - ocena w skali Jadad – 3 <p><u>Okres leczenia:</u> do 6,6 lat.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 6,6 lat.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 20 do 800 mg/dobę (u dorosłych)</p> <p>CBZ: dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 100 do 2000 mg/dobę (u dorosłych). Zalecana dawka podtrzymująca: 15-20 mg/kg m.c./dobę (pacjenci w wieku <16 lat) i 600 mg/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥2 niesprowokowane napady padaczkowe potwierdzone klinicznie w ciągu roku przed włączeniem do badania - nowo zdiagnozowana padaczka lub brak odpowiedzi na wcześniejszą monoterapię (pod warunkiem, że wcześniej stosowany lek nie był oceniany w badaniu) lub nawrót napadów po okresie remisji występujący po przerwaniu wcześniejszego leczenia - pacjenci, u których podanie monoterapii uznano za najlepszą opcję terapeutyczną <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przekonanie klinicysty lub pacjenta o 	<ul style="list-style-type: none"> - czas do niepowodzenia w leczeniu (przerwanie leczenia z powodu niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych i/lub nieakceptowalnych AE; lub dodanie do terapii innego leku), - czas do uzyskania 12-mies. remisji, - czas do pierwszego napadu, - czas do uzyskania 2-letniej remisji, - brak napadów padaczkowych, - jakość życia, poszczególne AE (ocenione jako istotne klinicznie), - koszt/QALY,

Leczenie padaczki w I rzucie

		(pacjenci w wieku ≥ 16 lat) powinna być osiągnięta po 4 tyg. leczenia.	przeciwwskazaniach do leczenia - występowanie wyłącznie ostrych objawowych napadów (łącznie z napadami gorączkowymi) - wiek: ≤ 4 lata - postępująca choroba neurologiczna w wywiadzie. <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 378 CBZ: n = 378	- koszt jednego unikniętego napadu
SCAB4007 IIA Sponsor: brak danych.	- randomizacja - brak zaślepienia - badanie wieloośrodkowe (22 ośrodki w 4 krajach) - ocena w skali Jadad – 1 <u>Okres leczenia:</u> 52 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.	<u>Schemat leczenia:</u> LTG: (1-2 tydz. – 25 mg OD; 3-4 tydz. – 50 mg OD; po 4 tyg. – 100-200 mg OD). Dawka podtrzymująca mogła być modyfikowana w zakresie 100-700 mg OD, jeśli wyższe niż 200 mg OD dawki leku były konieczne, by uzyskać kontrolę napadów. CBZ SR: (właściwe dawki leku były dobierane indywidualnie na podstawie rekomendacji oraz doświadczenia badacza; maksymalne dawki, które nie mogły być przekroczone podczas badania: 1-2 tydz. – 200 mg TD; 3-4 tydz. – 400 mg TD; po 4 tyg. – 800 mg TD).	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowana padaczka - wiek: 16-64 lata - częściowe i/lub uogólnione toniczno-kloniczne napady padaczkowe. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - napady nieświadomości, miokloniczne lub młodzieńcza padaczka miokloniczna - postępujące choroby neurologiczne - opóźnienie umysłowe - poważne choroby psychiczne lub inne poważne zaburzenia zdrowia - stosowanie leków przeciwpadaczkowych obecne lub w przeszłości. <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 73 CBZ: n = 70	- ogólny wyn ki oceny funkcji poznawczych, - zmiana w zakresie funkcji poznawczych, - utrata z badania ogółem, - utrata z badania z powodu AE, - ukończenie badania, - brak napadów padaczkowych, - czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego w fazie utrzymywania dawki, - zgony, - AE ogółem, - SAE, - AE związane z leczeniem, - poszczególne AE
Steinhoff 2005 IIA Sponsor: GlaxoSmithKlin e.	- randomizacja - brak zaślepienia - badanie wieloośrodkowe (24 ośrodki), Niemcy -ocena w skali Jadad – 2 <u>Okres leczenia:</u> 24 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.	<u>Schemat leczenia:</u> LTG: 1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, od 5 tyg. – 100 mg OD lub 50 mg TD; zalecana dawka podtrzymująca: 100-200 mg/dobę (możliwość zwiększenia dawki do 500 mg/dobę w uzasadnionych klinicznie przypadkach) CBZ SR: dawka początkowa 200-400 mg/dobę dla dorosłych, 200-300 mg/dobę dla pacjentów w wieku 11-15 lat; zalecana dawka podtrzymująca: 600-1200 mg/dobę dla dorosłych, 600-1000 mg/dobę u pacjentów w wieku 11-15 lat (możliwość zwiększenia dawki zgodnie z niemieckimi wytycznymi zawartymi w ulotce leku).	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat - nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe – LTG vs CBZ; napady uogólnione – LTG vs VPA) - ≥ 1 napad padaczkowy i zmiany w badaniu EEG lub badaniu obrazowym wskazujące na zespół padaczkowy wymagający w ocenie badacza stosowania leków przeciwpadaczkowych - stosowanie wiarygodnych metod antykoncepcyjnych lub niepłodność w przypadku kobiet. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przeciwwskazania do stosowania LTG, CBZ lub VPA - pacjenci leczeni wcześniej LTG, CBZ lub VPA - długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych - ciąża lub okres karmienia piersią - zaburzenia funkcji wątroby lub nerek - leczenie inh bitorami monoaminooksydazy. <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 88 CBZ: n = 88	- brak napadów w ciągu ostatnich 8 tyg. (pomiędzy 17 a 24 tyg.) leczenia oraz w ciągu całego badania, - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - AE ogółem, - SAE, - AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, - AE prowadzące do utraty z badania, - najczęściej występujące AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem

Lamotrygina vs Walproinian				
<p>Biton 2001 IIA Sponsor: Glaxo Wellcome</p>	<ul style="list-style-type: none"> -randomizacja, -podwójne zaślepienie, - badanie wieloośrodkowe (29ośrodków) USA, - ocena w skali Jadad – 5. <p><u>Okres leczenia:</u> 32 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 34 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: dawka początkowa - 25 mg/dobę p.o., dawka podtrzymująca - 200 mg/dobę; dawka mogła być dostosowana (w zakresie 100-500 mg/dobę) do indywidualnych potrzeb pacjentów</p> <p>VPA: 10-15 mg/kg m.c./dobę p.o., dawka podtrzymująca - 20 mg/kg m.c./dobę; dawka mogła być dostosowana (w zakresie 10-60 mg/kg m.c./dobę) do indywidualnych potrzeb pacjentów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 12 lat - nowo zdiagnozowana lub wcześniej zdiagnozowana padaczka - napady częściowe lub uogólnione (jakikolwiek typ napadów ujęty w Międzynarodowej Klasyfikacji Napadów) - ukobiet: ujemny test ciąży (badanie moczu lub surowicy) i zgoda na stosowanie powszechnie akceptowanych metod antykoncepcyjnych w trakcie badania lub brak możliwości zajścia w ciążę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie LTG, VPA lub GBP przez >90 dni - obecne stosowanie LPP, który nie może zostać bezpiecznie odstawiony przed randomizacją - stosowanie jakiegokolwiek badanego leku w trakcie 12 tyg. poprzedzających randomizację - inne przewlekłe leczenie mogące wpływać na kontrolę napadów - stany wymagające stosowania kortykosteroidów, hormonu wzrostu lub testosteronu - ostra lub postępująca choroba neurologiczna lub ciężka choroba psychiczna - stany związane z występowaniem istotnych zmian masy ciała, stosowanie diety ketogenicznej lub uczestnictwo w programie zmiany masy ciała - obecna lub planowana stymulacja nerwu błędnego celem kontroli napadów - ciąża. <p><u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 65 VPA: n = 68</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana masy ciała, - jakość życia związana ze zdrowiem, - brak napadów, - redukcja liczby napadów, - częstość napadów, - stan neuropsychologiczny (<i>the Profile of Mood States, the Beck Depression Inventory, the Cornell Dysthymia Rating Scale-Self-Report</i>), - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - czas do utraty z badania, - czas do utraty z badania z powodu AE, - AE ogółem, - SAE, - zgony, - poszczególne AE, - AE związane z leczeniem, - parametry biochemiczne
<p>Coppola 2004 IIA Sponsor: Badanie nie było sponsorowane przez żadną komercyjną organizację.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja - brak zaślepienia - badanie jednoośrodkowe, Włochy - ocena w skali Jadad – 2. <p><u>Okres leczenia:</u> 12 mies. <u>Okres obserwacji:</u> 12 mies.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: dawka początkowa - 0,5 mg/kg m.c./dobę przez pierwsze 2 tyg. w 2 dawkach podzielonych, 3-4 tydz. - 1,0 mg/kg m.c./dobę, następnie dawkę zwiększano o 1,0 mg/kg m.c./dobę co 5 dni do uzyskania kontroli napadów, wystąpienia nietolerowanych AE lub osiągnięcia dawki maksymalnej - 12 mg/kg m.c./dobę.</p> <p>VPA: dawka początkowa - 10 mg/kg m.c./dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 3-13 lat - nowo zdiagnozowane typowe napady nieświadomości (na podstawie klasyfikacji ILAE) związane z uogólnionymi synchronicznymi wyładowaniami o częstotliwości 3 Hz (2,5-4 Hz) typu iglica-fala trwającymi >3 s, pojawiającymi się spontanicznie lub podczas 1 z 2 prób 3-min hiperwentylacji z przerwą 1-2 min pomiędzy próbami - łatwe do zaobserwowania objawy typowych napadów nieświadomości (wpatrywanie w jeden punkt, upośledzenie 	<ul style="list-style-type: none"> - brak napadów, - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - czas do pierwszego napadu, - AE ogółem, - SAE, - poszczególne AE.

		zwiększana o 5 mg/kg m.c./dobę co 3 dni do osiągnięcia (w razie konieczności) dawki maksymalnej 30 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych.	<p>świadomości) zarejestrowane na nagraniu video</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak odchyłeń od normy w badaniu klinicznym, neurologicznym, CT/MRI. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - napady nieświadomości z zaznaczonymi miokloniami powiek lub automatyzmami oralnymi - napady nieświadomości z zaznaczonymi rytmicznymi miokloniami kończyn lub tułowia (miokloniczne napady nieświadomości) - napady nieświadomości z pojedynczymi miokloniami kończyn, tułowia lub głowy - napady nieświadomości z łagodnym lub klinicznie nieuchwytnym upośledzeniem świadomości (np. młodzieńcza padaczka miokloniczna) - inne typy napadów padaczkowych - napady nieświadomości indukowane przez bodźce: świetlne, wzory geometryczne, samo indukujące wrażliwe na wzory geometryczne - nieregularne, arytmiczne wyładowania typu iglica/wielokrotna iglica i fala wolna w EEG, ze znacznymi różnicami częstotliwości wyładowań - środkowo-skroniowe lub potyliczne ogniskowe wyładowania w EEG lub nieprawidłowy zapis ła EEG - potwierdzone lub podejrzewane strukturalne zmiany w obrębie mózgowia - postępująca choroba neurologiczna, - zaburzenia psychiczne wymagające farmakoterapii, - przewlekła choroba układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby oraz ogólnie jakiegokolwiek schorzenie mogące wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie badanych leków, - długotrwałe stosowanie innych leków, - podejrzewanie małego compliance. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 19 VPA: n = 19</p>	
<p>Fakhoury 2004 IIA Sponsor: GlaxoSmithKline.</p>	<p>-randomizacja, - brak zaślepienia, - badanie wielośrodkowe (52 ośrodki), USA - ocena w skali JADAD – 2.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 28 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG (dodana zgodnie z ChPL)</p> <p>VPA (dawkowanie i schemat wprowadzania leku ustalony przez badacza, starano się, by był zgodny z tym opisanym w ChPL)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat - pacjenci z padaczką z jakimkolwiek typem napadów klasyfikowanym wg International Classification of Seizures - monoterapia LPP trwająca ≥ 4 tyg. przed kwalifikacją do badania - brak kontroli napadów padaczkowych mimo leczenia - ≥ 2 napady padaczkowe w 	<ul style="list-style-type: none"> - brak napadów, - $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów podczas fazy monoterapii (21-28 tydz.) oraz pozostałych faz, - czas do niepowodzenia leczenia (przerwanie stosowania badanego leku z powodu braku skuteczności lub niskiej tolerancji), - czas do wystąpienia pierwszego napadu,

Leczenie padaczki w I rzucie

	Okres obserwacji: 28 tyg.		<p>ciągu 8 tyg. przed kwalifikacją do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> - wg oceny klinicysty, chorzy kwalifikujący się do terapii wspomagającej LTG, CBZ lub VPA oraz ew. kandydaci do przełączenia leczenia na monoterapię LTG, CBZ lub VPA - kobiety tyko z ujemnym testem ciążowym i wyrażające zgodę na stosowanie wiarygodnych metod antykoncepcyjnych lub niezdolne do zajścia w ciążę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie >1 LPP w momencie kwalifikacji do badania - stosowanie fenobarbitalu lub prymidonu, których nie można odstawić w ciągu 8 tyg. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 105 VPA: n = 53</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ukończenie badania, - przerwanie leczenia, - niepowodzenie leczenia, - AE ogółem związane z leczeniem, - poszczególne AE związane z leczeniem
<p>Gilliam 1998 IIA</p> <p>Sponsor: Glaxo Wellcome Research and Development</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja, - podwójne zaślepienie - badanie wieloośrodkowe (36 ośrodków) USA - ocena w skali Jadad – 4. <p>Okres leczenia: 20 tyg. Okres obserwacji: 33 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: dawka początkowa 50 mg 2x/dobę p.o. (1-3 dzień), kolejno 200 mg/dobę (4-7 dzień), 300 mg/dobę (8-14 dzień), 400 mg/dobę (15-21 dzień), 500 mg/dobę (22-140 dzień). W razie nietolerancji leku dopuszczalne były 2 niezależne redukcje dawki do 400 lub 300 mg/dobę</p> <p>VPA: dawka początkowa 250 mg 2x/dobę p.o. (1-3 dzień), kolejno 750 mg/dobę (4-7 dzień), 1000 mg/dobę (8-140 dzień). Redukcja dawki VPA nie była możliwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 13 lat - napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia - brak odpowiedzi na leczenie ≥ 1 LPP (≥ 4 napady wg klasyfikacji ICS (częściowe proste, częściowe złożone i/lub wtórnie uogólnione) w każdym z 4 tyg. podczas 12 tyg. fazy poprzedzającej kwalifikację do badania) niewynikający z nieprzebrzegania zaleceń lekarza (noncompliance) - ≤ 20 dni wolnych od napadów (z zachowaniem ciągłości) podczas fazy baseline - stosowanie monoterapii CBZ lub PHT - zdrowi bądź ze stabilnym schorzeniem towarzyszącym - możliwość wypełniania dzienniczka podczas badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie LTG w przeszłości. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 76 VPA: n = 80</p>	<ul style="list-style-type: none"> - utrata z badania w fazie monoterapii z powodu spełnienia jednego z wcześniej określonych kryteriów utraty (tj. podwojenie średniej liczby napadów w miesiącu w porównaniu do okresu baseline, podwojenie najwyższej liczby napadów z 2 kolejnych dni z fazy baseline, pojawienie się nowego rodzaju napadów o cięższym przebiegu niż te dotychczas występujące, klinicznie istotne wydłużenie okresu trwania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w porównaniu do fazy baseline), - czas do utraty (czas do spełnienia kryteriów utraty lub ukończenia fazy monoterapii), - poprawa lub brak poprawy wg Investigator's Global Evaluations rating scale, - poszczególne AE, - osoczowe stężenie LTG i VPA
<p>Glauser 2010 IIA</p> <p>Sponsor: badanie finansowane przez granty z National Institutes of Health.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wiek (<6 r.ż. i ≥ 6 r.ż.) oraz ośrodek badawczy, - podwójne zaślepienie - badanie wieloośrodkowe (32 ośrodki) USA - ocena w skali Jadad – 5. <p>Okres leczenia: 16 lub 20 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG: dawka początkowa 0,3 mg/kg m.c./dobę, zwiększana co 1-2 tyg. do ustąpienia napadów, wystąpienia AE lub osiągnięcia dawki maksymalnej 12 mg/kg m.c./dobę (600 mg/dobę) albo spełnienia kryterium wystąpienia niepowodzenia w leczeniu.</p> <p>VPA: dawka początkowa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 2,5-13 lat - nowo zdiagnozowana dziecięca padaczka nieświadomości wg ILAE - obustronne, synchroniczne symetryczne iglice fale (2,7-5 Hz) na prawidłowym tle z ≥ 1 napadem zapisanym w EEG trwającym ≥ 3 s. (podczas 1-godz. videoEEG) - masa ciała ≥ 10 kg - BMI <99 percentyla - prawidłowa morfologia, prawidłowe poziomy ALT, AST i bilirubiny w surowicy 	<ul style="list-style-type: none"> - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - wyniki neuropsychologiczne (w tym wystąpienie zaburzeń uwagi), - SAE, - poszczególne AE

Leczenie padaczki w I rzucie

	Okres obserwacji: 16 lub 20 tyg.	10 mg/kg m.c./dobę, zwiększana co 1-2 tyg. do ustąpienia napadów, wystąpienia AE lub osiągnięcia dawki maksymalnej 60 mg/kg m.c./dobę (3000 mg/dobę) albo spełnienia kryterium wystąpienia niepowodzenia w leczeniu.	- dziewczynki przed wystąpieniem pierwszej miesiączki. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie LPP przez >7 dni przed randomizacją - drgawki niegorączkowe inne niż napady nieświadomości w wywiadzie (np. niegorączkowe napady toniczno-kloniczne lub miokloniczne) - wywiad zgodny z młodzieńczą padaczką nieświadomości lub młodzieńczą padaczką miokloniczną (np. uogólnione napady toniczno-kloniczne lub miokloniczne) - ciężka reakcja dermatologiczna na jakikolwiek lek - poważna choroba psychiczna - zaburzenia o typie autyzmu - jakiegokolwiek klinicznie istotne schorzenie. <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 149 VPA: n = 147	
Kwan 2009 IIA Sponsor: brak danych.	- randomizacja ze stratyfikacją ze względu na płeć i ośrodek, w którym odbywało się badanie, - brak zaślepienia, - badanie dwuośrodkowe, Hong Kong - ocena w skali Jadad – 2. <u>Okres leczenia:</u> 12 mies. <u>Okres obserwacji:</u> 12 mies.	<u>Schemat leczenia:</u> LTG: dawka początkowa - 25 mg/dobę, zwiększana o 25 mg/dobę każdego tyg. do osiągnięcia dawki podtrzymującej 100 mg/dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych (4 tydz.) VPA: dawka początkowa - 400 mg/dobę, zwiększana do dawki podtrzymującej 800 mg/dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych (3 tydz.)	<u>Kryteria włączenia:</u> - nowo zdiagnozowana, nieleczona padaczka lub nawrót choroby po okresie remisji (LPP wycofane ≥12 mies.) - mężczyźni i kobiety przed menopauzą (w wieku 18-55 lat). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża lub planowanie ciąży albo karmienie piersią w okresie trwania badania - zdiagnozowany zespół policystycznych jajników - stan po resekcji jajników - stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej - kobiety po menopauzie - schorzenie lub trwające leczenie mogące wpływać na stężenie hormonów lub koncentrację insuliny (np. cukrzyca, dysfunkcja nadnerczy lub tarczycy, stosowanie glikokortykosteroidów). <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 37 VPA: n = 44	- brak napadów, - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - stężenie insuliny w surowicy, - zmiany metaboliczne i hormonalne oraz BMI, - poszczególne AE
SANADb Sponsor: NHS (80% środków) oraz producenci badanych leków (GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer, Sanofi-Synthelabo)	- randomizacja ze stratyfikacją wg ośrodka, płci, dotychczasowego przebiegu leczenia (nowo zdiagnozowani i nieleczeni, nieskutecznie leczeni monoterapią, nawrót po wcześniejszej remisji), - brak zaślepienia - badanie wieloośrodkowe (90 ośrodków) Wie ka	<u>Schemat leczenia:</u> LTG: dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 25 do 600 mg/dobę (u dorosłych). Zalecana dawka podtrzymująca: 3-6 mg/kg m.c./dobę (pacjenci w wieku <16 lat) i 150 mg/dobę	<u>Kryteria włączenia:</u> - ≥2 niesporowokowane napady padaczkowe potwierdzone klinicznie w ciągu roku przed włączeniem do badania - nowo zdiagnozowana padaczka lub brak odpowiedzi na wcześniejszą monoterapię (pod warunkiem, że wcześniej stosowany lek nie był oceniany w badaniu) lub nawrót napadów po okresie remisji występujący po przerwaniu wcześniejszego leczenia	- czas do niepowodzenia w leczeniu (przerwanie leczenia z powodu niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych i/lub nieakceptowalnych AE; lub dodanie do terapii innego leku), - czas do uzyskania 12-mies. remisji, - czas do pierwszego napadu, - czas do uzyskania 2-letniej remisji,

Leczenie padaczki w I rzucie

	<p>Brytania</p> <p>- ocena w skali Jadad – 3</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do 6,6 lat.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 6,6 lat.</p>	<p>(pacjenci w wieku ≥ 16 lat) powinna być osiągnięta po 6 tyg. leczenia.</p> <p>VPA: dawka mogła być dostosowywana indywidualnie i wynosiła w chwili wycofania lub ostatniej wizyty od 200 do 3000 mg/dobę (u dorosłych). Zalecana dawka podtrzymująca: 20-30 mg/kg m.c./dobę (pacjenci w wieku < 16 lat) i 1000 mg/dobę (pacjenci w wieku ≥ 16 lat) powinna być osiągnięta po 2-3 tyg. leczenia.</p>	<p>- pacjenci, u których podanie monoterapii uznano za najlepszą opcję terapeutyczną</p> <p>- przekonanie klinicysty o tym, że VPA jest lepszą standardową opcją leczenia niż CBZ u pacjenta.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- przekonanie klinicysty lub pacjenta o przeciwwskazaniach do leczenia</p> <p>- występowanie wyłącznie ostrych objawowych napadów (łącznie z napadami gorączkowymi)</p> <p>- wiek: ≤ 4 lata</p> <p>- postępująca choroba neurologiczna w wywiadzie.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 239</p> <p>VPA: n = 238</p>	<p>- brak napadów padaczkowych,</p> <p>- jakość życia, poszczególne AE (ocenione jako istotne klinicznie),</p> <p>- koszt/QALY,</p> <p>- koszt jednego unikniętego napadu</p>
<p>Steinhoff 2005 IIA</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline.</p>	<p>- randomizacja</p> <p>- brak zaślepienia</p> <p>- badanie wieloośrodkowe (24 ośrodki), Niemcy</p> <p>-ocena w skali Jadad – 2</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>LTG w formie tabletek: 1-2 tydz. - 25 mg OD, 3-4 tydz. - 50 mg OD, od 5 tyg. – 100 mg OD lub 50 mg TD; zalecana dawka podtrzymująca: 100-200 mg/dobę (możliwość zwiększenia dawki do 500 mg/dobę w uzasadnionych klinicznie przypadkach).</p> <p>VPA w formie tabletek: dawka początkowa 5-10 mg/kg m.c. /dobę zwiększana co 4-7 dni o ok. 5 mg/kg m.c.; zalecana dawka podtrzymująca: 600-1200 mg/dobę dla dzieci w wieku 6-14 lat (m.c. 20-40 kg), 600-1500 mg/dobę dla młodzieży ≥ 14 r.ż. i dorosłych z niższą masą ciała (40-60 kg), 1200-2100 mg/dobę dla dorosłych i młodzieży z wyższą masą ciała (≥ 60 kg) (możliwość zwiększenia dawki zgodnie z niemieckimi wytycznymi zawartymi w ulotce leku).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 12 lat</p> <p>- nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe – LTG vs CBZ; napady uogólnione – LTG vs VPA)</p> <p>- ≥ 1 napad padaczkowy i zmiany w badaniu EEG lub badaniu obrazowym wskazujące na zespół padaczkowy wymagający w ocenie badacza stosowania leków przeciwpadaczkowych</p> <p>- stosowanie wiarygodnych metod antykoncepcyjnych lub nieplodność w przypadku kobiet.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- przeciwwskazania do stosowania LTG, CBZ lub VPA</p> <p>- pacjenci leczeni wcześniej LTG, CBZ lub VPA</p> <p>- długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych</p> <p>- ciąża lub okres karmienia piersią</p> <p>- zaburzenia funkcji wątroby lub nerek</p> <p>- leczenie inhibitorami monoaminooksydazy.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>LTG: n = 30</p> <p>VPA: n = 33</p>	<p>- brak napadów w ciągu ostatnich 8 tyg. (pomiędzy 17 a 24 tyg.) leczenia oraz w ciągu całego badania,</p> <p>- ukończenie badania,</p> <p>- utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE),</p> <p>- AE ogółem,</p> <p>- SAE,</p> <p>- AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem,</p> <p>- AE prowadzące do utraty z badania,</p> <p>- najczęściej występujące AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem</p>

Leczenie padaczki w I rzucie

<p>Stephen 2007 IIA Sponsor: brak danych.</p>	<p>- randomizacja, - brak zaślepienia, - badanie jednośrodkowe, Wielka Brytania, - ocena w skali Jadad – 2. <u>Okres leczenia:</u> 12 mies. <u>Okres obserwacji:</u> 12 mies.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> LTG: dawka początkowa 25 mg/dobę (1-2 tydz.), następnie 25 mg 2x/dobę (3-4 tydz.), 50 mg 2x/dobę (5-6 tydz.), 50-100 mg 2x/dobę (7-8 tydz.), 100 mg 2x/dobę (9-10 tydz.) - dawka docelowa (200 mg/dobę) VPA: dawka początkowa 500 mg/dobę (1-2 tydz.), następnie 500 mg 2x/dobę (3-10 tydz.) - dawka docelowa (1000 mg/dobę)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 13 lat - nowo zdiagnozowana padaczka - ≥ 2 niesporowokowane napady (1 w obecności świadka, ew. 1 napad z towarzyszącą neuropatologią). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża lub planowanie ciąży - wcześniejsza ekspozycja na LTG lub VPA - stosowanie warfaryny. <u>Liczebność grup:</u> LTG: n = 114 VPA: n = 111</p>	<p>- brak napadów, - ukończenie badania, - utrata z badania (ogółem oraz z powodu braku skuteczności lub AE), - zmiana masy ciała i BMI, - zmiana stężenia hormonów płciowych (testosteron, androstendion, SHBG), - poszczególne AE prowadzące do utraty z badania</p>
--	---	--	--	--

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badania porównujące lamotryginę z karbamazepiną		
Punkt końcowy	Badanie	Definicja punktu końcowego
Brak napadów padaczkowych	Brodie 1995	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 9 do 48 tyg. badania
		Liczba pacjentów wolnych od napadów od 25 do 48 tyg. badania
	Brodie 1999	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 9 do 24 tyg. badania
	Fakhoury 2004	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 21 do 28 tyg. badania (faza monoterapii)
	Gilad 2007	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 52 tyg.
	LAM40119	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 9 do 32 tyg. badania
	Lee 2011	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 9 do 48 tyg. badania
	Nieto-Barrera 2001	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 9 do 24 tyg. badania w grupie pacjentów, dla których wyniki były dostępne dla 18 tyg. począwszy od 4 tyg. badania (PP)
		Liczba pacjentów, którzy ukończyli min. 18 tyg. badania i byli wolni od napadów od 9 do 24 tyg. badania
	Reunanen 1996	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 do 30 tyg. badania
	Rowan 2005	Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów w okresie 12 tyg.
		Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów w okresie 24 tyg.
		Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów w okresie 52 tyg.
		Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów od 7 tyg. do 12 tyg. badania
		Liczba pacjentów kontynuujących udział w badaniu i wolnych od napadów od 7 tyg. do 24 tyg. badania
		Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 7 tyg. do 52 tyg. Badania
		Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 12 tyg.
		Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 24 tyg.
		Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 52 tyg.
		Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 tyg. do 12 tyg. badania
Saetre 2007	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 tyg. do 24 tyg. badania	
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 7 tyg. do 52 tyg. badania	
	Liczba pacjentów wolnych od napadów w okresie 40 tyg. badania	
	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów w okresie 40 tyg. badania	
	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 5 tyg. do 40 tyg. badania	
Liczba pacjentów wolnych od napadów od 21 tyg. do 40 tyg. badania		

		Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 5 tyg. do 40 tyg. badania	
		Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 5 tyg. do 40 tyg. badania	
		Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 21 tyg. do 40 tyg. badania	
		Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 21 tyg. do 40 tyg. badania	
	SCAB4007	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie i byli wolni od napadów od 5 tyg. do 52 tyg. badania	
Steinhoff 2005		Liczba pacjentów wolnych od napadów od 17 tyg. do 24 tyg. badania	
		Liczba pacjentów wolnych od napadów od 5 tyg. do 24 tyg. badania	
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	Fakhoury 2004	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów w fazie monoterapii	
Niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności)	Brodie 1995	Utrata z powodu AE lub ISC	
	Brodie 1999	Utrata z powodu AE lub ISC	
	Fakhoury 2004	Utrata z powodu AE	
	Gilad 2007	Utrata z powodu AE	
	LAM40119	Utrata z powodu AE lub ISC	
	Lee 2011	Utrata z powodu AE lub ISC	
	Nieto-Barrera 2001	Utrata z powodu AE	
	Reunanen 1996	Utrata z powodu AE lub ISC	
	Rowan 2005	Utrata z powodu AE lub ISC	
	Saetre 2007	Utrata z powodu AE lub ISC	
	SANADa	Utrata z powodu AE lub ISC	
	SCAB4007	Utrata z powodu AE	
	Steinhoff 2005	Utrata z powodu AE lub ISC	
Działania niepożądane ogółem (AE ogółem)	Brodie 1995	AE ogółem	
	Brodie 1999	AE ogółem	
	Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem	
	Gilad 2007	AE ogółem	
	LAM40119	AE ogółem	
	Nieto-Barrera 2001		AE ogółem
			AE ocenione jako związane z leczeniem
	Reunanen 1996		AE ogółem
			AE ocenione jako związane z leczeniem AE wymagające zmniejszenia dawki leku
	Saetre 2007		AE ogółem
			AE ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	SANADa	AE ocenione jako klinicznie istotne	
	SCAB4007	AE ogółem	
Steinhoff 2005		AE ogółem	
		AE ocenione jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	
Ciężkie działania niepożądane (SAE)	Brodie 1995	-	
	Brodie 1999	SAE prowadzące i nieprowadzące do zgonu; związane i nie z leczeniem	
	LAM40119	-	
	Nieto-Barrera 2001	-	
	Saetre 2007	SAE prowadzące i nieprowadzące do zgonu	
	SCAB4007	-	
	Steinhoff 2005	-	
Zmęczenie	Brodie 1995	-	
	Brodie 1999	-	
	Fakhoury 2004	ocenione jako związane z leczeniem	

Leczenie padaczki w I rzucie

	LAM40119	-
	Nieto-Barrera 2001	-
	Reunanen 1996	-
	Saetre 2007	Ogółem Oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	SANADa	Ocenione jako klinicznie istotne
	SCAB4007	-
	Steinhoff 2005	Oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Ból głowy	Brodie 1995	-
	Brodie 1999	-
	Fakhoury 2004	oceniane jako związane z leczeniem
	LAM40119	-
	Nieto-Barrera 2001	-
	Reunanen 1996	-
	Rowan 2005	AE występujące u pacjentów z ≥ 1 wizytą kontrolną ogółem
	Saetre 2007	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	SANADa	ocenione jako klinicznie istotne
	SCAB4007	-
	Steinhoff 2005	oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Wysypka skórna	Brodie 1995	wysypka (<i>rash</i>)
	Brodie 1999	wysypka (<i>rash</i>)
	Gilad 2007	wykwity skórne (<i>skin eruptions</i>)
	LAM40119	wysypka (<i>rash</i>)
	Nieto-Barrera 2001	wysypka (<i>rash</i>)
	Reunanen 1996	wysypka (<i>rash</i>)
	Rowan 2005	AE występujące u pacjentów z ≥ 1 wizytą kontrolną wysypka o różnym stopniu nasilenia (<i>rash of any degree</i>) poważna wysypka (<i>severe rash</i>)
	Saetre 2007	wysypka / reakcje skórne oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem wysypka (<i>rash</i>)
	SANADa	istotna klinicznie wysypka alergiczna (<i>allergic rash</i>)
	SCAB4007	wysypka (<i>rash</i>)
	Steinhoff 2005	wykwit rumieniowaty (<i>erythematous rash</i>); co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Senność	Brodie 1995	-
	Brodie 1999	-
	Fakhoury 2004	oceniane jako związane z leczeniem
	Gilad 2007	-
	LAM40119	-
	Nieto-Barrera 2001	-
	Reunanen 1996	-
	Rowan 2005	-
	Saetre 2007	ogółem oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
		oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
		ocenione jako klinicznie istotne
Zawroty głowy	Brodie 1995	-
	Brodie 1999	-
	Fakhoury 2004	oceniane jako związane z leczeniem
	Gilad 2007	-
	LAM40119	-
	Nieto-Barrera 2001	-
	Reunanen 1996	-
	Rowan 2005	-
	Saetre 2007	ogółem oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
		oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
		ocenione jako klinicznie istotne
Nudności i/lub wymioty	Brodie 1995	nudności
	Brodie 1999	nudności
	Fakhoury 2004	nudności oceniane jako związane z leczeniem
	Gilad 2007	nudności i wymioty

Leczenie padaczki w I rzucie

	Reunanen 1996	nudności
	Saetre 2007	nudności i wymioty
		nudności i wymioty oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	SANADa	ocenione jako klinicznie istotne
Podwójne widzenie	Steinhoff 2005	nudności oceniane jako co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Fakhoury 2004	ocenione jako związane z leczeniem
	Rowan 2005	-
Infekcja	SANADa	ocenione jako klinicznie istotne
	Brodie 1995	-
	Brodie 1999	-
	Saetre 2007	-
Pozostałe działania niepożądane	Nieto-Barrera 2001	-
	Brodie 1995	zaburzenia menstruacyjne
		utrata pamięci
		depresja
		zapalenie gardła
		objawy grypopodobne
		nieżyt nosa
		ból pleców
		ataksja
	Brodie 1999	wymioty
		wymioty
		zranienia wypadkowe
		zaparcia
	Fakhoury 2004 (AE związane z leczeniem)	zaburzenia koordynacji
		biegunka
		drżenie
	Gilad 2007	łysienie
		nieostre widzenie
	LAM40119	objawy przedawkowania
		zmieszanie
		trądzik
		duszności
	Nieto-Barrera 2001	owrzodzenie przetyku
		zaburzenie czynności wątroby
	Reunanen 1996	ból gardła
	Rowan 2005	bezsensowność
		problemy żołądkowo-jelitowe
		zaburzenia poznawcze
zaburzenie wymowy		
oczopląs		
drżenie		
zatrzymanie wody w organizmie		
hiponatremia		
impotencja		
choroba nerek		
choroba wątroby		
wzrost masy ciała >4 lbs		
znaczny wzrost masy ciała (>18 lbs)		
zaburzenia behawioralne		
spadek masy ciała >4 lbs		
Saetre 2007	zaburzenia chodu	
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
	zaburzenia układu immunologicznego	
	zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	
	zaburzenia układu nerwowego	
	zaburzenia psychiczne	
	zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
	zaburzenia naczyniowe	
	zaburzenia ogólne	
	ból górnej części brzucha	
	niestrawność	
	kaszel	
	świąd	
	alergiczne zapalenie skóry	
	exanthema	
	ból pleców	
bezsensowność		
biegunka (ogółem)		

	SANADa (AE ocenione jako istotne klinicznie)	biegunka (co najmniej prawdopodobnie związana z leczeniem)
		wzrost masy ciała
		zaburzenia behawioralne
		zwiększenie częstości napadów padaczkowych
		zranienia wypadkowe
		osłabienie pamięci
		spadek masy ciała
		depresja
		zmieszanie
		nerwowość
		dysestezja
		ataksja
		zaburzenia snu
		świąd
łysejcie		
utrata pamięci		
zaburzenie myślenia		
nerwowość		
zaburzenia chodu		
zaburzenia snu		
Badania porównujące lamotryginę z walproinianem		
Punkt końcowy	Badanie	Definicja punktu końcowego
Brak napadów padaczkowych	Biton 2001	Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym okresie badania (ITT)
		Liczba pacjentów wolnych od napadów w fazie zwiększania dawki (pierwsze 8 tyg.) (ITT)
	Coppola 2004	Brak napadów nieświadomości w okresie 1 mies. oraz brak zmian w zapisie video-EEG, HV-EEG oraz 24 godz. EEG (ITT)
		Brak napadów nieświadomości w okresie min. 1 mies. przed wizytą w 3 mies. terapii oraz brak zmian w zapisie video EEG, HV-EEG oraz 24 godz. EEG (ITT)
		Brak napadów nieświadomości w okresie min. 1 mies. przed wizytą w 12 mies. terapii. oraz brak zmian w zapisie video EEG, HV-EEG oraz 24 godz. EEG (ITT)
	Fakhoury 2004	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 21 do 28 tyg. badania (faza monoterapii) (PP)
	Kwan 2009	Liczba pacjentów wolnych od napadów w całym okresie badania (ITT)
	Steinhoff 2005	Liczba pacjentów wolnych od napadów od 17 tyg. do 24 tyg. badania (ITT)
Stephen 2007	Brak napadów przez co najmniej 12 mies. (ITT)	
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	Biton 2001	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów w fazie zwiększania dawki (pierwsze 8 tyg.)
		Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (24 tyg.)
	Fakhoury 2004	Co najmniej 50% redukcja częstości napadów w fazie monoterapii (8 tyg.)
Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Biton 2001	-
	Coppola 2004	-
	Fakhoury 2004	-
	Gilliam 1998	Utrata z powodu AE w fazie zmiany terapii oraz w fazie monoterapii
		Utrata z powodu AE w fazie monoterapii
		Utrata z powodu AE w fazie zmiany terapii
	Glauser 2010	-
	Kwan 2009	-
	SANADb	-
	Steinhoff 2005	-
Stephen 2007	-	
Utrata z powodu braku skuteczności	Biton 2001	-
	Coppola 2004	-
	Gilliam 1998	-
	Glauser 2010	-
	Kwan 2009	-
	SANADb	-
	Steinhoff 2005	-
Stephen 2007	-	
Niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych)	Biton 2001	Utrata z powodu AE lub ISC
	Coppola 2004	Utrata z powodu AE lub ISC
	Fakhoury 2004	Utrata z powodu AE
	Gilliam 1998	Utrata z powodu AE lub ISC
	Glauser 2010	Utrata z powodu AE lub ISC
	Kwan 2009	Utrata z powodu AE lub ISC

Leczenie padaczki w I rzucie

lub braku skuteczności)	SANADb	Utrata z powodu AE lub ISC
	Steinhoff 2005	Utrata z powodu AE lub ISC
	Stephen 2007	Utrata z powodu AE lub ISC
Ukończenie badania (Retention Rate)	Biton 2001	-
	Coppola 2004	-
	Fakhoury 2004	-
	Gilliam 1998	-
	Glauser 2010	-
	Kwan 2009	-
	SANADb	-
	Steinhoff 2005	-
	Stephen 2007	-
Zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki - SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)	Biton 2001	zgony ogółem
	Fakhoury 2004	-
	Gilliam 1998	zgony ogółem (jeden obserwowany zgon - SUDEP)
	SANADb	zgony ogółem
		zgony związane z padaczką
Działania niepożądane ogółem (AE ogółem)	Biton 2001	AE ogółem
	Coppola 2004	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Fakhoury 2004	żadne z AE nie prowadziło do wycofania pacjenta z badania
	Gilliam 1998	AE ocenione jako związane z leczeniem
		w trakcie zmiany terapii
		w fazie monoterapii
	SANADb	cały okres badania
Steinhoff 2005	AE ocenione jako klinicznie istotne	
Ciężkie działania niepożądane (SAE)	Biton 2001	-
	Gilliam 1998	-
	Glauser 2010	-
	Steinhoff 2005	-
	Zmęczenie	Biton 2001
Fakhoury 2004		AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Gilliam 1998		AE ocenione jako związane z leczeniem
		w trakcie zmiany terapii
		w fazie monoterapii
Glauser 2010		cały okres badania
Kwan 2009		-
SANADb		-
Steinhoff 2005		AE ocenione jako klinicznie istotne
Stephen 2007	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	
Ból głowy	Biton 2001	AE prowadzące do wycofania z badania
	Coppola 2004	AE ogółem
	Fakhoury 2004	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Gilliam 1998	AE ocenione jako związane z leczeniem
		w trakcie zmiany terapii
		w fazie monoterapii
	Glauser 2010	cały okres badania
	Kwan 2009	-
	SANADb	-
Stephen 2007	AE ocenione jako klinicznie istotne	
Wysypka skórna	Biton 2001	AE prowadzące do wycofania z badania
	Coppola 2004	wysypka (rash)
	Gilliam 1998	wysypka (rash)
		wysypka (rash) w trakcie zmiany terapii
		wysypka (rash) w fazie monoterapii
	Kwan 2009	wysypka (rash) cały okres badania
	SANADb	wysypka (rash)
Steinhoff 2005	istotna klinicznie wysypka alergiczna (allergic rash)	
Stephen 2007	wykwit rumieniowaty (erythematous rash); co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem	
Senność	Biton 2001	AE prowadzące do wycofania z badania
	Fakhoury 2004	AE ogółem
	Gilliam 1998	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
		AE ocenione jako związane z leczeniem
		w trakcie zmiany terapii
		w fazie monoterapii
		cały okres badania

	Glauser 2010	-
	Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania
Zawroty głowy	Biton 2001	AE ogółem AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem w trakcie zmiany terapii
	Gilliam 1998	w fazie monoterapii cały okres badania
	Glauser 2010	-
	SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne
	Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania
Nudności i/lub wymioty	Biton 2001	nudności ogółem nudności co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Fakhoury 2004	nudności ocenione jako związane z leczeniem nudności w trakcie zmiany terapii
	Gilliam 1998	nudności w fazie monoterapii nudności cały okres badania
	Glauser 2010	nudności i/lub wymioty
	SANADb	nudności ocenione jako klinicznie istotne
	Stephen 2007	nudności co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Coppola 2004	-
Podwójne widzenie	Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem
	Gilliam 1998	cały okres badania
	Biton 2001	AE ogółem AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Drżenie	Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem w trakcie zmiany terapii
	Gilliam 1998	w fazie monoterapii cały okres badania
	SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne
	Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania
	Biton 2001	AE związane z leczeniem, zgłaszane przez pacjenta AE w ocenie badacza co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Coppola 2004	-
Wzrost masy ciała	Glauser 2010	-
	Kwan 2009	-
	SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne
	Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania
	Biton 2001	-
Zranienie wypadkowe	Gilliam 1998	-
	SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne
	Glauser 2010	-
Problemy z pamięcią	Kwan 2009	-
	SANADb	AE ocenione jako klinicznie istotne
	Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania
	Biton 2001	AE związane z leczeniem, zgłaszane przez pacjenta
Zwiększone łaknienie	Coppola 2004	-
	Glauser 2010	-
	Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Biton 2001	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Łysienie	Fakhoury 2004	AE ocenione jako związane z leczeniem
	Steinhoff 2005	AE co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
	Stephen 2007	AE prowadzące do wycofania z badania
	Biton 2001	infekcja ból brzucha zapalenie gardła zapalenie zatok zaburzenia emocjonalne co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem wymioty ogółem wymioty co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem
Pozostałe działania niepożądane	Coppola 2004	biegunka nerwowość
	Fakhoury 2004	nieostre widzenie ocenione jako związane z leczeniem niedowidzenie (cały okres badania) oczopląs (cały okres badania)
	Gilliam 1998	biegunka (cały okres badania) zaburzenia koordynacji (faza zmiany terapii) zaburzenia koordynacji (faza monoterapii) zaburzenia koordynacji (cały okres badania)

Leczenie padaczki w I rzucie

		wymioty (faza zmiany terapii)
		wymioty (faza monoterapii)
		wymioty (cały okres badania)
		niestrawność (faza zmiany terapii)
		niestrawność (faza monoterapii)
		niestrawność (cały okres badania)
	Glauser 2010	bezsenność (cały okres badania)
		zmniejszone łaknienie
		wrogość
		problemy ze skupieniem uwagi
		zmiana osobowości
		depresja
		zmniejszenie koncentracji
		zaburzenia snu
		rozstrój żołądka
		nadpobudliwość
	Kwan 2009	zły nastrój
		rozstrój żołądkowo-jelitowy
	SANADb (AE ocenione jako istotne klinicznie)	choroby jamy ustnej/dziąseł
		dyssestezja
		zwiększenie częstości napadów padaczkowych
		zaburzenia behawioralne
		spadek masy ciała
		depresja
		zmieszanie
		ataksja
		zaburzenia snu
		nerwowość
	Stephen 2007 (AE prowadzące do wycofania z badania)	zmieszanie
		obrzęk
bezsenność		
rozdrażnienie		
Steinhoff 2005	świad	
	nerwowość co najmniej prawdopodobnie związana z leczeniem	

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life (NEWQOL)	Skala składająca się z 93 części przeznaczona do oceny jakości życia u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. NEWQOL składa się z ośmiu wieloskładnikowych skal (13 podskal) mierzących kilka parametrów zdrowotnych takich jak: niepokój, depresja, aktywność społeczna, nasilenie objawów, poczucie kontroli, problemy neuropsychologiczne (zawiera następujące podskale oceniające: zmęczenie, pamięć, koncentrację, zdolności motoryczne i czytanie), napiętnowanie społeczne, stan psychiczny - zmartwienie, ograniczenia w pracy i kilka pojedynczych pozycji mierzących (ogólny stan zdrowia, liczba napadów padaczkowych, ograniczenia społeczne, wsparcie społeczne, samoocena, ograniczenia ambicjonalne, przemiana zdrowotna oraz ogólne ograniczenia). W niezależnym badaniu walidacyjnym wykazano, że NEWQOL jest uzasadnionym, wiarygodnym i przydatnym narzędziem oceny jakości życia u pacjentów z padaczką.	
Global Quality of Life (GQOL)	Standardowe narzędzie stosowane w ocenie jakości życia. Pacjent bezpośrednio ocenia poziom jakości życia na skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak jakości życia, natomiast 100 – doskonałą jakość życia.	
EuroQoL-5D (EQ-5D)	Standardowym narzędzie wykorzystywane do oceny jakości życia jako miary wyników zdrowotnych. Znajduje szerokie zastosowanie w wielu problemach zdrowotnych i rodzajach leczenia. Zawiera opisową ocenę jakości życia w 5 obszarach: mobilność, samoopieka, czynności dnia codziennego, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja oraz ogólną ocenę za pomocą skali VAS. W części opisowej stosuje się ocenę 3- lub 5-stopniową od „braku problemów” do „bardzo dużych problemów”.	
Adverse Events Profile (AEP)	Narzędzie oceniające najczęściej występujące działania niepożądane raportowane przez pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe. Kwestionariusz składa się z 19 pozycji i częstość różnych działań niepożądanych jest raportowana na skali od 1 do 4, gdzie 1 oznacza „nigdy”, natomiast 4 - „zawsze lub często”. Wynik AEP mieści się w granicach od 19 do 76; im wyższy tym wpływ leczenia na występowanie działań niepożądanych większy.	
Side Effect And Life Satisfaction Inventory (SEALS)	Narzędziem zaprojektowanym do oceny związku pomiędzy stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym a funkcjonowaniem psychospołecznym pacjenta. Kwestionariusz składa się z 38 pozycji pogrupowanych w 5 obszarów (skal): obawy, nastrój, funkcje poznawcze, dysforia oraz zmęczenie. Każdy punkt jest oceniany od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza – „nigdy”, natomiast 3 – „często”). Wynik ogólny SEALS to suma punktów uzyskanych w poszczególnych skalach (od 0 do 114 punktów). Niższa liczba punktów wskazuje na mniejszą ilość objawów, a co za tym idzie wyższą jakość życia.	
Symptom Checklist-90 (SCL-90)	Mierzy nasilenie objawów psychopatologicznych. Narzędzie składa się z 90 pozycji, odnoszących się do dziewięciu podstawowych zespołów objawów, które tworzą 9 skal: somatyzacje (poczucie dyskomfortu spowodowane dolegliwościami somatycznymi, charakterystyczne dla nerwicy i lęku), natręctwa (objawy charakterystyczne dla zespołu obsesyjno-kompulsywnego, także niektóre zaburzenia poznawcze), nadwrażliwość interpersonalna (nieadekwatność interpersonalna, niższość w stosunku do innych ludzi), depresja (dysforia, obniżony nastrój, utrata zainteresowania jakąkolwiek aktywnością, brak motywacji, brak energii życiowej, myśli samobójcze), lęk (niepokój, nerwowość, napięcie, a także somatyczne objawy lęku i dysocjacja), wrogość (uczucie rozdrażnienia, irytacji, impulsywne niszczenie przedmiotów, niekontrolowane wybuchy złości), fobie (stany lękowe lub agorafobia), myślenie paranoidalne (myślenie projekcyjne, wrogość, podejrzliwość, egocentryzm, iluzja, brak autonomii, urojenia wielkościowe) i psychotyczność (osiowe objawy schizofrenii, wskaźnik schizoidalnego stylu życia). Każda z 90 pozycji jest punktowana na skali od 0 do 4 (gdzie 0 oznacza – „nigdy”, natomiast 4 –	

	„często”). Wynik SCL-90 jest średnią z punktacji obliczanej dla każdej z 9 skal. Im wyższe wyniki w SCL-90, tym większe nasilenie objawów.	
Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31)	Narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Zawiera 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: dobrostan emocjonalny, funkcje społeczne, energia/zmęczenie, funkcje poznawcze, lęk przed napadami padaczkowymi, działanie leków i jakość życia ogółem; a także jeden punkt dotyczący oceny zdrowia ogółem. Całkowita punktacja QOLIE-31 to średnia ważona poszczególnych skal. Wynik QOLIE-31 mieści się w zakresie od 0 do 100; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia	

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad, ponieważ były to badania RCT.

Badania porównujące lamotryginę z karbamazepiną:

Wszystkie badania to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Ich wiarygodność została oceniona od 1 do 5 punktów w skali Jadad. Jakość badań została oceniona jako stosunkowo niska, wśród uwzględnionych badań, są prace, których wiarygodność jest niska – 1 lub 2 punkty (Fakhoury 2004, Gilad 2007, LAM40119, Nieto-Barrera 2001, Reunanen 1996, SCAB4007, Steinhoff 2005) oraz takie, których wiarygodność jest wysoka i w ocenie uzyskały 4 lub 5 punktów (Brodie 1995, Brodie 1999, Rowan 2005 i Saetre 2007). Większość uwzględnionych badań to próby otwarte, z wyjątkiem prac Brodie 1995, Brodie 1999, Rowan 2005 i Saetre 2007, które są badaniami podwójnie zaślepienymi i opisano w nich zastosowaną metodę zaślepienia próby. We wszystkich badaniach (oprócz badania Gilad 2007, Nieto-Barrera 2001 i SCAB4007) podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami tej utraty. Wszystkie prace, z wyjątkiem Gilad 2007, to badania wieloośrodkowe.

Badania porównujące lamotryginę z walproinianem:

Wszystkie badania to, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Ich wiarygodność została oceniona od 1 do 5 punktów w skali Jadad. Jakość badań została oceniona jako umiarkowana, znalazły się wśród nich zarówno badania o stosunkowo niskiej ocenie – 2 punkty (Coppola 2004, Fakhoury 2004, Kwan 2009, Steinhoff 2005, Stephen 2007) jak i o wysokiej ocenie – 4 lub 5 punktów (Biton 2001, Gilliam 1998, Glauser 2010). Opisano je jako randomizowane badania kliniczne, jednak tylko w 3 z nich podano opis metody randomizacji (Biton 2001, Glauser 2010, SANADb). Większość uwzględnionych badań to próby otwarte, z wyjątkiem prac Biton 2001, Gilliam 1998 i Glauser 2010, które są badaniami podwójnie zaślepienymi i opisano w nich zastosowaną metodę zaślepienia próby. We wszystkich badaniach podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami tej utraty. Wszystkie prace, z wyjątkiem Coppola 2004 i Stephen 2007, to badania wieloośrodkowe.

Włączone badania nie dotyczyły polskiej populacji.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono syntezę wyników badań porównujących działania lamotryginy z karbamazepiną lub walproinianem (19 badań RCT z czego 10 prac dla porównania lamotryginy z karbamazepiną, 6 badań dla porównania lamotryginy z walproinianem oraz 3 prace dla porównania lamotryginy zarówno z karbamazepiną, jak również walproinianem). Randomizowane próby kliniczne obejmują łącznie ponad 5 000 pacjentów, z tego blisko 3 000 było leczonych lamotryginą.

Jedno randomizowane badanie kliniczne (SANAD) było ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej leków, natomiast w pozostałych pracach oceniano efektywność eksperymentalną leków (badanie SANAD cechowało się największą próbą kliniczną i najdłuższym okresem obserwacji), w analizie wnioskodawcy oceniono, iż dla większości punktów końcowych stopień zgodności wyników badania SANAD (efektywności praktycznej) i wyników pozostałych prac (efektywności eksperymentalnej) jest wysoki.

Wśród różnic pomiędzy poszczególnymi pracami dość istotna wydaje się być kwestia definicji punktów końcowych. Brak napadów padaczkowych, który był głównym punktem końcowym w wielu analizowanych badaniach klinicznych, często definiowany był odmiennie i w badaniach przeprowadzano różne analizy (ITT/PP) dla tego punktu końcowego. Również w przypadku działań niepożądanych występowały różnice w klasyfikacji niekorzystnych zdarzeń. W części prac raportowano wyłącznie działania niepożądane związane z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, natomiast w innych podano informacje dotyczące odsetka pacjentów, u których raportowano jakiegokolwiek działania niepożądane (odnaleziono również prace, w których analizowano zarówno występowanie działań niepożądanych ogółem, jak również występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wyniki analizy skuteczności

A) LAMOTRYGINA vs KARBAMAZEPINA

1. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania lamotryginy z placebo

Punkt końcowy	Badanie	RB (95% CI)	Metaanaliza						
			LTG		CBZ		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n/N	%	n/N	%			
Brak napadów padaczkowych	Brodie 1995	0,93 (0,62,1,39)	670/1350	50%	440/918	48%	0,99 [0,87; 1,12]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS
	Brodie 1999	1,88 (1,07, 3,49)							
	LAM40119	0,98 (0,84, 1,17)							
	Nieto-Barrera 2001	0,97 (0,79, 1,22)							
	Reunanen 1996	1,02 (0,84, 1,26)							
	Rowan 2005	1,35 (0,99, 1,83)							
	Saetre 2007	0,84 (0,68, 1,01)							
	Steinhoff 2005	0,86 (0,72, 1,02)							

Leczenie padaczki w I rzucie

Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	Fakhoury 2004		37/55	67%	18/25	72%	0,93 [0,70; 1,33]	-0,05 [-0,24; 0,18]	NS
Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Brodie 1995	0,53 (0,32, 0,88)	238/1989	12%	367/1498	24%	0,51 [0,44; 0,60]	0,12 [-0,14; -0,09]	8,58 [7,03; 11,01]
	Brodie 1999	0,42 (0,25, 0,72)							
	Fakhoury 2004	0,55 (0,28, 1,09)							
	Gilad 2007	0,10 (0,02, 0,55)							
	LAM40119	0,89 (0,48, 1,69)							
	Lee 2011	0,53 (0,17, 1,61)							
	Nieto-Barrera 2001	0,58 (0,36, 0,93)							
	Reunanen 1996	0,43 (0,20, 0,95)							
	Rowan 2005	0,37 (0,23, 0,58)							
	Saetre 2007	0,55 (0,30, 1,01)							
	SANAD a	0,58 (0,45, 0,75)							
	SCAB4007	0,34 (0,13, 0,84)							
	Steinhoff 2005	0,41 (0,18, 0,91)							
Utrata z powodu braku skuteczności	Brodie 1995	0,98 (0,23, 04,20)	114/1425	8%	81/1176	7%	1,33 [1,03; 1,72]	0,02 [0,002; 0,04]	45,87 [24,18; 446,83]
	LAM40119	2,66 (0,68, 10,63)							
	Lee 2011	1,86 (0,42, 8,46)							
	Reunanen 1996	1,56 (0,13, 18,89)							
	Rowan 2005	2,31 (0,66, 8, 12)							
	Saetre 2007	0,33 (0,03, 3,92)							
	SANAD a	1,24 (0,94, 1,65)							
	Steinhoff 2005	3,00 (0,25, 36,30)							
Niepowodzenie leczenia	Brodie 1995	0,57 (0,36, 0,90)	352/1989	18%	448/1498	30%	0,58 [0,47; 0,72]	-0,10 [-0,14; -0,06]	9,86 [7,18; 15,71]
	Brodie 1999	0,42 (0,25, 0,72)							
	Fakhoury 2004	0,55 (0,28, 1,09)							
	Gilad 2007	0,10 (0,02, 0,55)							
	LAM40119	1,13 (0,65, 1,99)							
	Lee 2011	0,83 (0,35, 1,94)							
	Nieto-Barrera 2001	0,58 (0,36, 0,93)							
	Reunanen 1996	0,47 (0,22, 1,03)							
	Rowan 2005	0,47 (0,31, 0,70)							
	Saetre 2007	0,53 (0,29, 0,96)							
	SANAD a	0,82 (0,70, 0,96)							
	SCAB 4007	0,34 (0,13, 0,86)							
	Steinhoff 2005	0,47 (0,22, 1,01)							
Ukończenie badania	Brodie 1995	1,27 (1,03, 1,57)	1312/1957	67%	816/1466	56%	1,12 [1,03; 1,22]	0,08 [0,03; 0,13]	12,88 [7,94; 33,98]
	Brodie 1999	1,69 (1,22, 2,49)							
	Fakhoury 2004	0,95 (0,82, 1,14)							
	LAM40119	0,94 (0,82, 1,10)							
	Lee 2011	1,07 (0,81, 1,41)							
	Nieto-Barrera 2001	1,07 (0,95, 1,23)							

Leczenie padaczki w I rzucie

	Reunanen 1996	1,12 (1,01, 1,28)						
	Rowan 2005	1,56 (1,25, 1,96)						
	Saetre 2007	1,09 (0,90, 1,33)						
	SANAD a	1,20 (1,02, 1,41)						
	SCAB 4007	1,03 (0,85, 1,27)						
	Steinhoff 2005	1,08 (0,89, 1,33)						
Punkt końcowy	Badanie	Definicja punktu końcowego	HR (95% CI)	LTG		CBZ		P
				N	mediana	N	mediana	
Czas do niepowodzenia leczenia	Brodie 1995	Czas do utraty z badania po 6 tyg. leczenia	1,57 [1,07; 2,31]					
	Brodie 1999	Czas do utraty z badania	2,4 [1,4; 4,0]					
	Reunanen 1996	Czas do utraty z badania po 6 tyg. leczenia	0,9 [0,6; 1,3] (100 mg LTG)					
			1,3 [0,8; 1,9] (200 mg LTG)					
	Saetre 2007	Czas do utraty z badania niezależnie od przyczyny	0,77 [0,45; 1,31]					
	SANADa	Czas do niepowodzenia leczenia (AE lub ISC)	0,78 [0,63; 0,97]					
		Czas do niepowodzenia leczenia z powodu AE	0,62 [0,46; 0,83]					
Czas do niepowodzenia leczenia z powodu ISC		1,17 [0,84; 1,64]						
Fakhoury 2004	Mediana liczby dni do niepowodzenia leczenia		98	196,0	46	196,0	NS	
Saetre 2007	Mediana liczby dni do niepowodzenia leczenia		93	nie osiągnięto	91	nie osiągnięto	Bd	
Czas do remisji napadów padaczkowych	SANADa	Czas do osiągnięcia 12-mies. remisji napadów	0,91 [0,77; 1,09] (analiza ITT)					
			1,01 [0,83; 1,22] (analiza PP)					
		Czas do osiągnięcia 24-mies. remisji napadów	0,88 [0,71; 1,10] (analiza ITT)					
			0,96 [0,74; 1,24] (analiza PP)					
Czas do pierwszego napadu padaczkowego	Brodie 1995	Czas do pierwszego napadu padaczkowego po 6 tyg. leczenia	0,8 [0,6; 1,2]					
	Brodie 1999	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	0,86 [0,42; 1,77]					
	Reunanen 1996	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	0,8 [0,5; 1,4]					
0,9 [0,5; 1,6]								

Saetre 2007	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	1,50 [0,94; 2,40] (analiza ITT)					
		2,03 [1,13; 3,64] (analiza PP)					
SANADa	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	1,23 [1,04; 1,45] (analiza ITT)					
		1,33 [1,11; 1,59] (analiza PP)					
Fakhoury 2004	Liczby dni do pierwszego napadu padaczkowego		98	6,0	46	15,5	0,17
LAM40119	Liczba tygodni do pierwszego napadu padaczkowego po 8 tyg. leczenia		252	10 (5,1) (średnia)	122	10,8 (6,4) (średnia)	Bd
Saetre 2007	Liczby dni do pierwszego napadu padaczkowego		93	37,4	91	nie osiągnięto	Bd
SCAB4007	Liczba dni do pierwszego napadu padaczkowego w fazie utrzymywania dawki		57	154,8 (średnia)	51	124,5 (średnia)	Bd

2. Ocena jakości życia

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z karbamazepiną. W badaniu SANADa do oceny jakości życia zastosowano skalę Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life (NEWQOL) oraz Global Quality of Life (GQOL), a także EuroQol-5D (EQ-5D) i Adverse Events Profile (AEP), w badaniu Brodie 1995 skalę Side Effect And Life Satisfaction Inventory (SEALS), w pracy Saetre 2007 skalę SEALS oraz AEP, natomiast w badaniu Lee 2011 kwestionariusz Symptom Checklist-90 (SCL-90) oraz Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31).

W pracy SANADa dla 2-letniego okresu interwencji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lamotryginy a grupą karbamazepiny w odniesieniu do poziomu jakości życia, niezależnie od zastosowanej do jego oceny skali lub podskali.

W badaniach Brodie 1995 i Saetre 2007 do oceny jakości życia zastosowano ten sam kwestionariusz - SEALS. W pracy Brodie 1995 w trakcie całego badania stwierdzono poprawę wyników w skali SEALS w porównaniu do wartości wyjściowych w grupie lamotryginy ($p < 0,001$), natomiast w grupie karbamazepiny stwierdzono pogorszenie wyników po 4 tygodniach terapii ($p = 0,038$), zaś w pozostałych okresach obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do wartości wyjściowej ($p = 0,394$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyniku SEALS po 48 tygodniach leczenia (MD=4,00 [-3,02; 11,02]), aczkolwiek należy zaznaczyć, iż pacjenci w grupie leczonej lamotryginą mieli znacznie gorszy średni wynik wyjściowy SEALS (różnica pomiędzy grupami w wartości wyjściowej SEALS była istotna statystycznie - $p = 0,021$). W pracy Saetre 2007 również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w wyniku SEALS po 40 tygodniach leczenia (MD=-1,36 [-6,53; 3,81]). Kumulacja ilościowa wyników obu badań także nie wykazała istotnych

statystycznie różnic pomiędzy grupami (WMD=0,54 [-3,62; 4,70]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. W pracy Saetre 2007 dokonano również oceny za pomocą skali AEP. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w wyniku AEP po 40 tygodniach leczenia.

W badaniu Lee 2011 po 48 tygodniach leczenia tylko w jednej z części kwestionariusza SCL-90, dotyczącej oceny zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej karbamazepinę w porównaniu do grupy lamotryginy (p=0,0427). Dodatkowo w grupie stosującej karbamazepinę po 48 tygodniach terapii stwierdzono poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w częściach SCL-90 oceniających zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (p=0,0012), myśli paranoidalne (p=0,0174), Global Severity Index (p=0,0001) oraz Positive Symptom Total (p=0,0002), podczas gdy w grupie lamotryginy poprawę w stosunku do wartości wyjściowych zaobserwowano tylko po 16 tygodniach terapii w części Positive Symptom Total (p=0,0129) i brak istotnych statystycznie różnic w każdym ocenianym obszarze SCL-90 po 48 tygodniach leczenia. W pozostałych częściach SCL-90 oraz w wyniku ogólnym, jak również poszczególnych obszarach skali QOLIE-31, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną.

B) LAMOTRYGINA VS WALPROINIAN

1. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie dla porównania lamotryginy z walproinianem.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja odpowiedzi RB [95% CI]	Metaanaliza						
			LTG		VPA		RB/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Brak napadów padaczkowych	Biton 2001	1,10 (0,64, 1,90)	136/319	43%	123/293	42%	1,01 [0,76; 1,34]	0,02 [-0,10; 0,14]	NS
	Coppola 2004	0,77 (0,44, 1,30)							
	Fakhoury 2004	3,29 (0,99, 12,40)							
	Kwan 2009	1,56 (0,88, 2,78)							
	Steinhoff 2005	0,73 (0,51, 0,99)							
	Stephen 2007	1,01 (0,77, 1,34)							
Co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych	Biton 2001	1,02 (0,73, 1,41)	61/116	53%	43/89	48%	1,11 [0,83; 1,48]	0,05 [-0,09; 0,19]	NS
	Fakhoury 2004	1,39 (0,81, 2,67)							
Utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Biton 2001	0,70 (0,27, 1,78)	114/813	14%	140/770	18%	0,77 [0,61; 0,96]	-0,04 [-0,08; -0,01]	23,70 [12,75; 168,15]
	Fakhoury 2004	0,64 (0,32, 1,31)							
	Gilliam 1998	2,63 (1,12, 6,31)							
	Glauser 2010	0,71 (0,45, 1,12)							
	Kwan 2009	1,19 (0,39, 3,58)							
	SANADb	0,68 (0,45,							

Leczenie padaczki w I rzucie

		1,03)							
	Steinhoff 2005	1,82 (0,25, 13,53)							
	Stephen 2007	0,56 (0,32, 0,99)							
Utrata z powodu braku skuteczności	Coppola 2004	2,00 (0,64, 6,60)	160/662	24%	83/669	12%	1,71 [0,95; 3,10]	0,08 [-0,02; 0,19]	NS
	Gilliam 1998	1,75 (0,48, 6,48)							
	Glauser 2010	3,83 (2,44, 6,13)							
	Kwan 2009	0,40 (0,03, 4,67)							
	SANADb	1,61 (1,15, 2,27)							
	Steinhoff 2005	4,55 (0,43, 49,99)							
	Stephen 2007	0,67 (0,33, 1,35)							
Niepowodzenie leczenia	Biton 2001	0,70 (0,27, 1,78)	274/832	33%	223/789	28%	1,15 [0,80; 1,64]	0,05 [-0,05; 0,14]	NS
	Coppola 2004	2,00 (0,64, 6,60)							
	Fakhoury 2004	0,64 (0,32, 1,31)							
	Gilliam 1998	2,34 (1,16, 4,78)							
	Glauser 2010	1,77 (1,40, 2,28)							
	Kwan 2009	0,99 (0,34, 2,83)							
	SANADb	1,12 (0,89, 1,40)							
	Steinhoff 2005	3,64 (0,59, 23,59)							
	Stephen 2007	0,60 (0,40, 0,90)							
Ukończenie leczenia	Biton 2001	1,27 (0,98, 1,67)	444/832	53%	399/789	51%	1,04 [0,86; 1,26]	0,02 [-0,10; 0,13]	NS
	Coppola 2004	0,81 (0,53, 1,18)							
	Fakhoury 2004	1,05 (0,86, 1,33)							
	Gilliam 1998	2,27 (1,29, 4,05)							
	Glauser 2010	0,51 (0,38, 0,67)							
	Kwan 2009	1,19 (0,88, 1,61)							
	SANADb	1,13 (0,92, 1,39)							
	Steinhoff 2005	0,91 (0,75, 1,07)							
	Stephen 2007	1,23 (0,98, 1,57)							
Punkt końcowy	Badanie	Definicja punktu końcowego	HR (95% CI)	LTG		VPA		P	
				N	średnia	N	średnia		
Czas do niepowodzenia leczenia	SANADb	Czas do niepowodzenia leczenia z powodu AE lub ISC	1,25 [0,94; 1,68]						
		Czas do niepowodzenia leczenia z	0,72 [0,46; 1,14]						

Leczenie padaczki w I rzucie

		powodu AE							
		Czas do niepowodzenia leczenia z powodu ISC	1,95 [1,28; 2,98]						
	Biton 2001	Liczba dni do niepowodzenia leczenia		65	191	68	171	0,05	
		Liczba dni do niepowodzenia leczenia z powodu AE		65	103	68	79	bd	
	Fakhoury 2004	Liczba dni do niepowodzenia leczenia		105	197*	53	194	NS	
	Gilliam 1998	Liczba dni do niepowodzenia leczenia		76	168*	80	57*	0,01	
Czas do remisji napadów padaczkowych	SANADb	Czas do osiągnięcia 12-mies. remisji napadów padaczkowych	0,76 [0,62; 0,94] (analiza ITT)						
			0,76 [0,60; 0,95] (analiza PP)						
		Czas do osiągnięcia 24-mies. remisji napadów padaczkowych	0,70 [0,54; 0,91] (analiza ITT)						
			0,69 [0,51; 0,93] (analiza PP)						
Czas do pierwszego napadu padaczkowego	SANADb	Czas do pierwszego napadu padaczkowego	1,41 [1,14; 1,75] (analiza ITT)						
			1,34 [1,07; 1,68] (analiza PP)						
	Biton 2001	Liczba dni do pierwszego napadu padaczkowego		32	87	17	103	bd	
	Coppola 2004	Liczba miesięcy bez napadów padaczkowych w grupie pacjentów bez napadów podczas wizyty po 12 mies.		10	8,9	13	10,5	bd	
Fakhoury 2004	Liczba dni do pierwszego napadu padaczkowego		105	8*	53	78	0,56		

*mediana

2. Ocena jakości życia.

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamotryginy z walproinianem (Biton 2001 i SANADb). W badaniu Biton 2001 do oceny jakości życia zastosowano następujące narzędzia: Quality of Life in Epilepsy-89 (QOLIE-89), Beck Depression Inventory (BDI), Cornell Dysthymia Rating Scale: Self-Report (CDRS:SR) oraz Profile

of Mood States (POMS), natomiast w pracy SANADb do oceny jakości życia zastosowano skalę Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life (NEWQOL) oraz Global Quality of Life (GQOL), a także EuroQoI-5D (EQ-5D) i Adverse Events Profile (AEP).

W badaniu Biton 2001 po 32 tygodniach leczenia istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących lamotryginę w porównaniu do tych stosujących walproinian odnotowało poprawę w częściach QOLIE-89 oceniających: izolację społeczną, energię/zmęczenie oraz postrzeganie zdrowia ($p < 0,05$). W pozostałych 14 obszarach QOLIE-89 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszej analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem QOLIE-89 z wyjątkiem wyników dla podskali QOLIE-89–działanie leków po 32 tygodniach leczenia, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice wyników na korzyść lamotryginy względem walproinianu. Badanie Biton 2001, jak podkreślali autorzy pracy, nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy lekami w zakresie poziomu jakości życia, a uzyskane wyniki mogą wskazywać jedynie na pewien trend. Obliczenia przeprowadzone przez wnioskodawcę wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej BDI, CDRS:SR oraz POMS z wyjątkiem wyników dla POMS po 10 tygodniach leczenia, gdzie wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem walproinianu.

W pracy SANADb dla 2-letniego okresu interwencji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą lamotryginy a grupą walproinianu w odniesieniu do poziomu jakości życia, niezależnie od zastosowanej do jego oceny skali lub podskali.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie lamotryginy z karbamazepiną.

Działanie niepożądane	Badanie	RR (95% CI)	Metaanaliza						
			LTG		CBZ		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n/N	%	n/N	%			
Zgony	Brodie 1999	0,10 (0,01, 1,04)	26/1202	2%	36/981	4%	0,66 [0,41; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
	Fakhoury 2004	3,31 (0,32, 35,14)							
	Gilad 2007	0,33 (0,03, 3,92)							
	Reunanen 1996	2,59 (0,24, 28,81)							
	Rowan 2000	0,50 (0,21, 1,17)							
	Saetre 2007	0,99 (0,10, 9,39)							
	SANADa	0,67 (0,30, 1,34)							
	SCAB4007	2,88 (0,20, 34,78)							
Działania niepożądane	Brodie 1995	0,96 (0,87, 1,05)	961/1744	55%	786/1255	63%	0,92 [0,85; 0,99]	-0,07 [-0,11; -0,02]	15,22 [9,10; 46;49]
	Brodie 1999	1,04 (0,92, 1,24)							
	Fakhoury 2004	0,87 (0,69, 1,13)							
	Gilad 2007	0,17 (0,04, 0,59)							
	LAM40119	0,85 (0,62, 1,17)							
	Nieto-Barrera 2001	0,92 (0,77, 1,12)							
	Reunanen 1996	0,84 (0,71, 1,01)							
	Saetre 2007	1,03 (0,91, 1,16)							
	SANADa	0,92 (0,79, 1,08)							
	SCAB4007	0,79 (0,61, 1,00)							
	Steinhoff 2005	0,84 (0,73, 0,95)							

Leczenie padaczki w I rzucie

Ciężkie działania niepożądane	Brodie 1995	1,97 (0,73, 5,39)	83/1010	8%	59/682	9%	1,02 [0,75; 1,38]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
	Brodie 1999	0,66 (0,38, 1,17)							
	LAM40119	4,41 (0,43, 45,92)							
	Nieto-Barrera 2001	0,85 (0,38, 1,94)							
	Saetre 2007	1,04 (0,60, 1,81)							
	SCAB4007	1,92 (0,64, 5,79)							
	Steinhoff 2005	0,75 (0,28, 1,99)							
Zmęczenie	Brodie 1995	0,75 (0,49, 1,14)	146/1712	9%	207/1223	17%	0,56 [0,46; 0,68]	-0,07 [-0,10; -0,05]	13,88 [10,39; 20,88]
	Brodie 1999	0,39 (0,13, 1,17)							
	Fakhoury 2004	0,40 (0,15, 1,09)							
	LAM40119	0,66 (0,35, 1,27)							
	Nieto-Barrera 2001	0,63 (0,38, 1,04)							
	Reunanen 1996	0,89 (0,38, 1,04)							
	Saetre 2007	0,89 (0,39, 2,04)							
	SANADa	0,65 (0,42, 0,99)							
	SCAB4007	0,22 (0,09, 0,52)							
	Steinhoff 2005	0,34 (0,20, 0,58)							
Ból głowy	Brodie 1995	1,20 (0,81, 1,79)	219/1807	12%	144/1306	11%	1,16 [0,95; 1,41]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS
	Brodie 1999	0,53 (0,23, 1,27)							
	Fakhoury 2004	0,59 (0,18, 1,96)							
	LAM40119	15,18 (1,58,							

Leczenie padaczki w I rzucie

		148,91							
	Nieto-Barrera 2001	1,12 (0,62, 2,07)							
	Reunanen 1996	1,93 (1,05, 3,61)							
	Rowan 2005	1,09 (0,70, 1,69)							
	Saetre 2007	1,10 (0,63, 1,93)							
	SANADa	1,00 (0,56, 1,79)							
	SCAB4007	0,55 (0,18, 1,68)							
Wysypka skórna	Brodie 1995	0,98 (0,60, 1,61)	142/1829	8%	149/1380	11%	0,67 [0,48; 0,94]	-0,03 [-0,06; -0,01]	29,38 [16,81; 116,24]
	Brodie 1999	0,35 (0,16, 0,77)							
	Gilad 2007	0,14 (0,01, 1,44)							
	LAM40119	1,51 (0,81, 2,87)							
	Nieto-Barrera 2001	0,93 (0,49, 1,80)							
	Reunanen 1996	0,78 (0,37, 1,65)							
	Rowan 2005	0,27 (0,11, 0,70)							
	Saetre 2007	0,49 (0,14, 1,75)							
	SANADa	0,45 (0,26, 0,77)							
	SCAB4007	0,82 (0, 30, 2,23)							
	Steinhoff 2005	0,63 (0,48, 0,94)							
Senność	Brodie 1995	0,54 (0,31, 0,94)	146/1388	11%	193/890	22%	0,51 [0,37; 0,71]	-0,07 [-0,11; -0,04]	13,76 [9,50; 24,95]
	Brodie 1999	0,40 (0,21, 0,80)							
	Fakhoury 2004	0,51 (0,26, 1,02)							

Leczenie padaczki w I rzucie

	Gilad 2007	1,00 (0,11, 9,34)							
	LAM40119	0,04 (0,00, 0,31)							
	Nieto-Barrera 2001	0,35 (0,16, 0,75)							
	Reunanen 1996	0,36 (0,19, 0,68)							
	Rowan 2005	0,79 (0,63, 1,00)							
	Saetre 2007	0,63 (0,26, 1,50)							
Zawroty głowy	Brodie 1995	0,72 (0,40, 1,29)	185/1839	10%	165/1338	12%	0,84 [0,69; 1,02]	0,02 [-0,04; 0,003]	NS
	Brodie 1999	0,59 (0,26, 1,38)							
	Fakhoury 2004	0,73 (0,38, 1,43)							
	Gilad 2007	0,50 (0,07, 3,66)							
	LAM40119	0,68 (0,35, 1,33)							
	Nieto-Barrera 2001	1,86 (0,81, 4,38)							
	Reunanen 1996	0,52 (0,25, 1,10)							
	Rowan 2005	0,85 (0,62, 1,17)							
	Saetre 2007	1,41 (0,77, 2,61)							
	SANADa	1,07 (0,53, 2,16)							
	SCAB4007	0,36 (0,11, 1,19)							
Nudności i/lub wymioty	Brodie 1995	1,42 (0,79, 2,54)	68/1060	6%	50/842	6%	1,07 [0,76; 1,51]	0,00 [-0,02; 0,03]	NS
	Brodie 1999	1,06 (0,37, 3,15)							
	Fakhoury 2004	0,12 (0,02, 0,76)							
	Gilad 2007	0,14 (0,01,							

Leczenie padaczki w I rzucie

		1,44)							
	Reunanen 1996	0,81 (0,37, 1,78)							
	Saetre 2007	2,37 (0,91, 6,27)							
	SANADa	1,00 (0,41, 2,42)							
Podwójne widzenie	Fakhoury 2004	0,04 (0,00, 0,29)	17/659	3%	25/595	4%	0,53 [0,15; 1,87]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS
	Rowan 2005	0,87 (0,43, 1,77)							
	SANADa	0,80 (0,23, 2,73)							
Infekcja	Brodie 1995	1,31 (0,49, 3,54)	36/326	11%	24/269	9%	1,27 [0,79; 2,05]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS
	Brodie 1999	0,75 (0,28, 2,11)							
	Saetre 2007	1,52 (0,82, 2,86)							

Pozostałe działania niepożądane.

W analizie wnioskodawcy opisano również działania niepożądane, które raportowane były w jednym lub dwóch badaniach. W zdecydowanej większości prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych raportowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych.

Istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem karbamazepiny stwierdzono odnośnie do częstości występowania:

- zaburzeń menstruacyjnych (Brodie 1995),
- nieostrego widzenia (Fakhoury 2004),
- duszności (LAM40119),
- zaburzeń układu immunologicznego (Saetre 2007),

natomiast lamotrygina w porównaniu do karbamazepiny istotnie statystycznie zwiększa ryzyko:

- bezsenności (Reunanen 1996),
- spadku masy ciała (Rowan 2005),
- niestrawności (Saetre 2007).

Porównanie lamotryginy z karbamazepiną

Działanie niepożądane	Badanie	RR (95% CI)	Metaanaliza						
			LTG		VPA		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n/N	%	n/N	%			
Zgony	Fakhoury 2004	2,54 (0,23, 28,09)	6/420	1%	5/371	1%	1,01 [0,33; 3,11]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
	Gilliam 1998	0,35 (0,03, 4,31)							
	SANADb	1,00 (0,28, 3,60)							
Działania niepożądane	Biton 2001	1,03 (0,92, 1,15)	298/537	55%	280/488	57%	0,97 [0,88; 1,06]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS
	Coppola 2004	3,00 (0,80, 12,06)							
	Fakhoury 2004	0,76 (0,60, 1,00)							
	Gilliam 1998	0,96 (0,83, 1,10)							
	SANADb	1,03 (0,81, 1,31)							
	Steinhoff 2005	0,87 (0,65, 1,15)							
Ciężkie działania niepożądane	Biton 2001	1,57 (0,50, 4,99)	17/323	5%	12/325	4%	1,43 [0,70; 2,96]	0,02 [-0,02; 0,05]	NS
	Gilliam 1998	0,84 (0,25, 2,80)							
	Glauser 2010	0,99 (0,18, 5,54)							
	Steinhoff 2005	4,55 (0,76, 28,62)							
Zmęczenie	Biton 2001	1,62 (0,83, 3,17)	77/818	9%	87/770	11%	0,86 [0,64; 1,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
	Fakhoury 2004	0,61 (0,21, 1,81)							
	Gilliam 1998	1,16 (0,53, 2,52)							
	Glauser 2010	0,71 (0,37, 1,38)							
	Kwan 2009	0,73 (0,27, 1,93)							
	SANADb	0,83 (0,43, 1,59)							
	Steinhoff 2005	0,55 (0,15, 1,91)							
	Stephen 2007	0,57 (0,24, 1,35)							
Ból głowy	Biton 2001	1,52 (0,97, 2,41)	77/805	10%	62/760	8%	1,19 [0,88; 1,62]	0,02 [-0,01; 0,04]	NS
	Coppola 2004	5,00 (0,49, 54,40)							
	Fakhoury 2004	1,39 (0,50, 4,01)							
	Gilliam 1998	0,86 (0,44, 1,63)							

Leczenie padaczki w I rzucie

	Glauser 2010	0,99 (0,47, 2,09)							
	Kwan 2009	0,29 (0,04, 1,83)							
	SANADb	1,19 (0,39, 3,64)							
	Stephen 2007	4,87 (0,44, 53,98)							
Wysypka skórna	Biton 2001	1,64 (0,70, 3,90)	42/550	8%	15/559	3%	2,74 [1,59; 4,73]	0,05 [0,02; 0,08]	19,77 [13,04; 40,91]
	Coppola 2004	3,00 (0,26, 35,67)							
	Gilliam 1998	1,75 (0,70, 4,46)							
	Kwan 2009	10,44 (1,05, 107,73)							
	SANADb	6,47 (1,66, 25,50)							
	Stephen 2007	6,82 (0,65, 72, 56)							
Senność	Biton 2001	0,39 (0,17, 0,90)	28/509	6%	41/459	9%	0,58 [0,36; 0,92]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26,42 [14,42; 157,85]
	Fakhoury 2004	0,79 (0,34, 1,90)							
	Gilliam 1998	0,57 (0,24, 1,30)							
	Glauser 2010	0,74 (0,19, 2,91)							
	Stephen 2007	0,97 (0,10, 9,26)							
Zawroty głowy	Biton 2001	1,39 (0,64, 3,04)	54/748	7%	40/697	6%	1,20 [0,82; 1,75]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
	Fakhoury 2004	1,35 (0,59, 3,21)							
	Gilliam 1998	0,90 (0,52, 1,55)							
	Glauser 2010	1,97 (0,43, 9,12)							
	SANADb	2,99 (0,43, 20,78)							
	Stephen 2007	0,97 (0,10, 9,26)							
Nudności i/lub wymioty	Biton 2001	0,80 (0,42, 1,49)	43/748	6%	56/697	8%	0,72 [0,50; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,003]	NS
	Fakhoury 2004	0,43 (0,16, 1,18)							
	Gilliam 1998	0,92 (0,49, 1,74)							
	Glauser 2010	0,20 (0,05, 0,78)							
	SANADb	1,00 (0,28, 3,60)							
	Stephen 2007	1,95 (0,43, 8,98)							
Podwójne widzenie	Coppola 2004	3,00 (0,26, 35,67)	15/200	8%	8/152	5%	1,43 [0,64;	0,02 [-0,03;	NS

Leczenie padaczki w I rzucie

	Fakhoury 2004	1,18 (0,35, 4,09)					3,21]	0,08]	
	Gilliam 1998	1,47 (0,51, 4,24)							
Drżenie	Biton 2001	0,10 (0,03, 0,38)	19/599	3%	55/550	10%	0,31 [0,19; 0,51]	-0,07 [-0,10; -0,04]	14,04 [10,05; 23,28]
	Fakhoury 2004	0,23 (0,09, 0,60)							
	Gilliam 1998	0,65 (0,29, 1,44)							
	SANADb	0,50 (0,16, 1,53)							
	Stephen 2007	0,14 (0,00, 1,23)							
Wzrost masy ciała	Biton 2001	0,193 (0,088, 0,401)	17/608	3%	70/603	12%	0,25 [0,15; 0,41]	-0,09 [-0,12; -0,06]	11,12 [8,58; 15,81]
	Coppola 2004	0,333 (0,028, 3,833)							
	Glauser 2010	0,296 (0,089, 0,973)							
	Kwan 2009	0,089 (0,009, 0,848)							
	SANADb	0,469 (0,210, 1,039)							
	Stephen 2007	0,057 (0,006, 0,561)							
Zranienia wypadkowe	Biton 2001	1,15 (0,53, 2,48)	29/380	8%	24/386	6%	1,25 [0,75; 2,09]	0,0 [-0,02; 0,05]	NS
	Gilliam 1998	0,74 (0,30, 1,78)							
	SANADb	2,74 (0,94, 8,06)							
Problemy z pamięcią	Glauser 2010	0,49 (0,16, 1,50)	9/539	2%	14/539	3%	0,67 [0,30; 1,48]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
	Kwan 2009	3,49 (0,52, 23,81)							
	SANADb	0,66 (0,13, 3,29)							
	Stephen 2007	0,19 (0,02, 2,14)							
Zwiększone łaknienie	Biton 2001	0,15 (0,02, 0,89)	9/233	4%	20/234	9%	0,46 [0,22; 0,98]	-0,05 [-0,09; -0,003]	21,36 [11,02; 345,18]
	Coppola 2004	3,00 (0,26, 35, 67)							
	Glauser 2010	0,53 (0,22, 1,25)							
Łysienie	Biton 2001	0,299 (0,072, 1,210)	5/317	2%	19/162	12%	0,19 [0,08; 0,44]	-0,10 [-0,16; -0,05]	9,65 [6,21; 21,59]
	Fakhoury 2004	0,084 (0,013, 0,517)							

	Steinhoff 2005	0,606 (0,127, 2,864)							
	Stephen 2007	0,014 (0,001, 0,148)							

Pozostałe działania niepożądane.

W analizie wnioskodawcy opisano również działania niepożądane, które raportowane były w jednym lub dwóch badaniach. W większości prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych raportowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych.

Istotne statystycznie różnice na korzyść lamotryginy względem walproinianu stwierdzono odnośnie do częstości występowania:

- niestrawności (Gilliam 1998),
- zaburzeń snu (Glauser 2010),

natomiast lamotrygina w porównaniu do walproinianu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko:

- zapalenia zatok (Biton 2001),
- oczopląsu (Gilliam 1998),
- zaburzeń koordynacji (Gilliam 1998),
- nerwowości (SANADb).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał niezbędne bazy danych (URPL, EMA lub FDA) dotyczących ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla lamotryginy. Dodatkowo w poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykorzystano informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w publikacjach (badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, rejestry i opracowania wtórne) ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa, odnalezionych na drodze systematycznego przeszukania baz informacji medycznej.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamitrin® zestawiono działania niepożądane występujące w przypadku stosowania lamotryginy u pacjentów z padaczką wraz z podziałem według częstości występowania tych działań. Do działań niepożądanych występujących często lub bardzo często zaliczono: ból głowy, senność, ataksję, zawroty głowy, agresję, drażliwość, drżenie, bezsenność, oczopląs, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty, biegunkę, wysypkę skórą i zmęczenie, natomiast działania niepożądane występujące niezbyt często to: ataksja, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie. Do działań niepożądanych występujących rzadko zaliczono: oczopląs, zapalenie spojówek, zespół Stevensa-Johnsona, a do występujących bardzo rzadko: zmiany hematologiczne, w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza,

zespół nadwrażliwości (w tym objawy takie jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe, niewydolność wielonarządowa) splątanie, omamy, tiki, pobudzenie, chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetoz, zwiększenie częstości napadów padaczkowych niewydolność wątroby, zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół rzekomotoczniowy. Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania to: limfadenopatia, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych .

FDA donosi o ryzyku aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów stosujących lamotryginę. Objawy zapalenia opon mózgowych mogą obejmować ból głowy, gorączkę, sztywność karku, nudności, wymioty, wysypkę i wrażliwość na światło. W przypadku podejrzenia zapalenia opon mózgowych również inne przyczyny powinni być poddane ocenie, a pacjenci powinni być leczeni zgodnie ze wskazaniami. Przerwanie terapii lamotryginą należy rozważyć, jeśli żadna inna przyczyna zapalenia opon mózgowych nie została zidentyfikowana. FDA zidentyfikowało 40 przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowych (od grudnia 1994 r. do listopada 2009 r.) u pacjentów przyjmujących Lamictal® (zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci). Szacuje się, że w tym samym czasie zostało wydanych ponad czterdzieści sześć milionów recept na Lamictal®. Objawy wystąpiły od 1 dnia do 42 dni po rozpoczęciu terapii. Stwierdzono jeden zgon, aczkolwiek uznano, że powodem nie było aseptyczne zapalenie opon mózgowych. U 35 pacjentów wymagana była hospitalizacja. W większości przypadków objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia. W 15 przypadkach zaobserwowano nawrót objawów po ponownym rozpoczęciu leczenia preparatem Lamictal®. U części pacjentów z aseptycznym zapaleniem opon podstawową diagnozą był toczeń rumieniowaty układowy lub inna choroba autoimmunologiczna. Ponadto, u niektórych pacjentów stwierdzono nowe objawy ze strony innych organów, wskazujące na to, iż zapalenie opon było jedynie jedną z reakcji nadwrażliwości lub reakcji uogólnionej na lek.

W raporcie EMA donosi się o 9 przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w okresie od maja 2007 do 5 lipca 2010, co łącznie dało liczbę 44 zarejestrowanych przypadków. Aczkolwiek stwierdzono, iż te nowe przypadki były o podobnym charakterze i nie wnoszą żadnych dodatkowych informacji ponad te już opublikowane w ramach wcześniejszej oceny EMA, a stosowne ostrzeżenia są umieszczone w ChPL i innych dokumentach.

Wysypka skórna jest jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych. Niepożądane reakcje skórne występują zwykle w ciągu pierwszych 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. W większości przypadków wysypka ma łagodne nasilenie i ustępuje samoistnie, jednak informowano także o ciężkich przypadkach wysypki, wymagających hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy. Obejmowały one także potencjalnie zagrażające życiu reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów przyjmujących lamotryginę zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, częstość występowania wysypek skórnych o znacznym nasileniu wynosiła około 1 na 500 pacjentów z padaczką. W około połowie tych przypadków stwierdzono zespół Stevensa-Johnsona (1 na 1000).

Ryzyko wystąpienia wysypki skórnej o znacznym nasileniu jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Dostępne dane pochodzące z wielu badań klinicznych wskazują, że u dzieci z padaczką częstość wysypek wymagających hospitalizacji wynosiła od 1/300 do 1/100. U dzieci początkowe objawy wysypki mogą być mylone z infekcją. Lekarze powinni brać pod uwagę możliwość wystąpienia reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, u których podczas pierwszych ośmiu tygodni terapii wystąpiła wysypka i gorączka.

Oprócz tego, ogólne ryzyko wysypki wydaje się wyraźnie związane z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i niezgodnym z zaleceniami zbyt szybkim zwiększaniem dawki,
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z alergią lub wysypką spowodowaną stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych w wywiadzie, ponieważ u tych pacjentów częstość występowania nieciężkiej wysypki po leczeniu lamotryginą była około trzy razy większa niż u pacjentów bez tych schorzeń w wywiadzie.

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpi wysypka i odstawić leczenie lamotryginą, chyba że wysypka jest wyraźnie niezwiązana ze stosowaniem lamotryginy. Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wysypki spowodowanej wcześniejszym leczeniem lamotryginą, chyba, że potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem.

Opisywano również wysypkę stanowiącą element zespołu nadwrażliwości, związanego z różnym nasileniem objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby. Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne i w rzadkich przypadkach może prowadzić do wystąpienia rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie lamotryginą, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych (w tym lamotryginy) wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych.

Niektórzy pacjenci, na przykład ci z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, młodzi dorośli, lub pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowały znacznie nasilone myśli samobójcze,

są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których wystąpią objawy klinicznego nasilenia choroby (w tym nowe objawy) i/lub pojawią się myśli lub zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te będą znacznie nasilone, pojawią się nagle, lub nie będą częścią dotychczas zgłaszanych przez pacjenta objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia.

Po spontanicznych zgłoszeniach śmiertelnej niewydolności wątroby, również ze względu na znany związek przyczynowy między stosowaniem lamotryginy a niewydolnością wątroby, przeprowadzono gruntowny przegląd wszystkich tych przypadków. Odnotowano 12 przypadków śmiertelnej niewydolności wątroby, z tego 6 dotyczyło kobiet w wieku od 15 do 35 lat. W tym przedziale wiekowym nie stwierdzono takiego przypadku dla pacjentów płci męskiej. Co najmniej u trzech z sześciu młodych kobiet stwierdzono działania niepożądane wskazujące na zespół nadwrażliwości, w następstwie czego nastąpiła niewydolność wątroby i śmierć. U niektórych pacjentów jednocześnie stosowano kwas walproinowy, który mógł spowodować lub przyczynić się do niewydolności wątroby. Kwas walproinowy zwiększa ryzyko zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, które to mogą skończyć się śmiercią, a jak wiadomo kwas walproinowy hamuje glukuronidację lamotryginy, hamuje jej metabolizm i zwiększa $t_{1/2}$. W 6 przypadkach (4 kobiety, 2 mężczyzn), jednocześnie stosowano paracetamol, który może powodować śmiertelną niewydolność wątroby w przypadku przedawkowania. W 1 z 6 przypadków, paracetamol został wskazany jako prawdopodobna przyczyna śmiertelnej niewydolności wątroby. Inne czynniki ryzyka śmierci w następstwie niewydolności wątroby zostały ocenione dla każdego przypadku.

Po dogłębnej analizie odnotowanych przypadków EMA nie potwierdziła wzrostu ryzyka zgonu w następstwie niewydolności wątroby u pacjentów stosujących lamotryginę.

Badania epidemiologiczne obejmujące całkowitą liczbę około 2000 kobiet, otrzymujących podczas ciąży lamotryginę w monoterapii, nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W jednym z rejestrów odnotowano zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia lub wargi. Inne źródła danych tego nie potwierdzają.

We wrześniu 2006 r. FDA wydało ostrzeżenie dotyczące stosowania lamotryginy u kobiet w ciąży, wskazując na ryzyko wad rozwojowych na podstawie wyników North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAED), które sugerowały możliwy związek między ekspozycją na działanie lamotryginy stosowanej w monoterapii podczas pierwszego trymestru ciąży a ryzykiem rozszczepu wargi lub podniebienia. Wady te zgłaszane były nieliczne i nie były częścią zespołu, który obejmował też inne wady wrodzone. Spośród 564 kobiet w ciąży objętych rejestrem i stosujących monoterapię lamotryginą u 2 stwierdzono izolowany rozszczep wargi, zaś u 3 izolowany rozszczep podniebienia (łączna częstość wynosi 8,9 na 1000). Rozpowszechnienie rozszczepu podniebienia lub wargi u niemowląt, których matki nie miały padaczki w innych badaniach epidemiologicznych z USA, Australii i Europy wahały się w granicach od 0,50 do 2,16 na 1000. Inne rejestry, podobnej wielkości, kobiet w ciąży nie potwierdziły tej obserwacji. Ważność tego prawdopodobnego związku nie mogła być ustalona do czasu uzyskania dalszych danych gromadzonych w NAAED, w innych rejestrach lub za pośrednictwem innych prac badawczych. Znaczenie kliniczne tego wstępnego raportu było więc niepewne.

Generalnie zaleca się stosowanie najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej, jeżeli konieczne jest leczenie lamotryginą podczas ciąży. Wyniki rejestru EURAP wskazują, że wśród ocenianych leków przeciwpadaczkowych najmniejsze ryzyko wad rozwojowych występuje u kobiet leczonych lamotryginą w dawce <300 mg/dobę i karbamazepiną w dawce <400 mg/dobę.

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego i teoretycznie może powodować zwiększenie ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu przez zmniejszenie stężenia kwasu foliowego. Można rozważyć stosowanie kwasu foliowego w przypadku planowania ciąży i we wczesnym okresie ciąży.

Zmiany fizjologiczne w okresie ciąży mogą wpływać na stężenie i (lub) skuteczność terapeutyczną lamotryginy. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu stężenia lamotryginy w osoczu podczas ciąży, z potencjalnym zagrożeniem utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Stężenie lamotryginy po urodzeniu może gwałtownie wzrastać, z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu należy monitorować stężenie lamotryginy w surowicy przed ciążą, podczas ciąży i po ciąży, jak również zaraz po urodzeniu. W razie potrzeby dawka powinna być dostosowana w celu utrzymania stężenia lamotryginy w surowicy na tym samym poziomie co przed ciążą, lub dostosowana zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Oprócz tego po urodzeniu należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki.

W pracy Meador 2009 wykazano, że lamotrygina stosowana u kobiet w ciąży nie wpływa na wzrost ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych w przeciwieństwie do walproinianu w wysokich dawkach (>80 mg/dobę).

Dane wskazują, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego. U niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy osiągały wartości, przy których mogą występować efekty farmakologiczne. Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeżeli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, niemowlę należy monitorować pod kątem działań niepożądanych.

Lamotrygina wykazuje słabe działanie hamujące na reduktazę kwasu dihydrofoliowego, więc podczas długotrwałego leczenia istnieje możliwość zaburzeń metabolizmu folianów. Jednak w przypadku długotrwałego stosowania u ludzi (przez okres do 1 roku) lamotrygina nie powodowała znaczących zmian stężenia hemoglobiny, średniej objętości krwinek ani stężeń folianów w surowicy albo erytrocytach, a podczas stosowania leku przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian stężeń folianów w krwinkach czerwonych.

W badaniach, w których pojedynczą dawkę podawano pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, stężenia lamotryginy w osoczu nie ulegały istotnej zmianie. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji metabolitu glukuronidowego; dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek.

Brak danych dotyczących wpływu lamotryginy na wzrost, dojrzewanie płciowe, rozwój poznawczy, emocjonalny i behawioralny u dzieci.

Odnaleziono jedno doniesienie naukowe oceniające wpływ lamotryginy w monoterapii na wzrost dzieci z padaczką (Ueberall 2001). Do badania włączono 103 dzieci. Nie wykazano, by monoterapia lamotryginą wpływała na wzrost leczonych nią dzieci, niezależnie od wieku chorych, płci lub długości leczenia przeciwpadaczkowego.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie lamotryginy może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeżeli lek nie musi być nagle odstawiony ze względów bezpieczeństwa (np. wysypka), jego dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres dwóch tygodni. W literaturze istnieją doniesienia, że ciężkie napady padaczkowe ze stanem padaczkowym, mogą prowadzić do rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, niewydolności wielonarządowej oraz rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego, które czasami prowadzą do zgonu. Podobne przypadki obserwowano w związku ze stosowaniem lamotryginy.

Może wystąpić znaczące klinicznie zwiększenie częstości napadów padaczkowych zamiast jego zmniejszenia. U pacjentów z więcej niż jednym typem napadów, należy przeanalizować korzyści dotyczące kontroli jednego typu napadów w stosunku do jakiegokolwiek pogorszenia objawów innego typu napadów. Objawy napadów mioklonicznych mogą ulec pogorszeniu po zastosowaniu lamotryginy. Dane sugerują, że odpowiedź na leczenie w połączeniu z induktorami enzymów jest mniejsza niż w przypadku połączenia z lekami przeciwpadaczkowymi nie indukującymi enzymów. Przyczyny nie są jasne. U dzieci stosujących lamotryginę w leczeniu typowych napadów nieświadomości, skuteczność może nie być podtrzymywana u wszystkich pacjentów.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny badań pierwotnych wykazał brak różnic pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną następujących punktach końcowych: brak napadów padaczkowych i co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych. W grupie lamotryginy wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności. W grupie lamotryginy stwierdzono natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz istotnie statystycznie niższe ryzyko niepowodzenia leczenia (utrata z badania z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych) oraz istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo ukończenia badania. Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wynika również, że lamotrygina i karbamazepina nie różnią się pod względem wpływu na jakość życia.

Pomiędzy lamotryginą a karbamazepiną wykazano brak różnic pod względem ryzyka zgonów i ryzyka ciężkich działań niepożądanych. Jednakże wykazano, że w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych ogółem jest niższe w porównaniu do grupy karbamazepiny. Ponadto, lamotrygina zmniejsza istotnie statystycznie również ryzyko działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku

oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem.

W odniesieniu do częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zmęczenia, wysypki skórnej i senności (działania niepożądane raportowane w co najmniej kilku badaniach) oraz zaburzeń menstruacyjnych, nieostrego widzenia, duszności i zaburzeń układu immunologicznego (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach), natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść karbamazepiny wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bezsenności, spadku masy ciała oraz niestrawności (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach). Dla pozostałych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych porównujących lamotryginę z walproinianem wykazał brak statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi lekami pod względem : braku napadów padaczkowych i co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych. Nieistotne statystycznie było również ryzyko utraty z badania z powodu braku skuteczności, ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz prawdopodobieństwo ukończenia badania. Natomiast w grupie chorych leczonych lamotryginą było istotnie statystycznie niższe ryzyko utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie walproinianu. Zaobserwowano, że lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem. W podgrupie pacjentów z napadami uogólnionymi, w której walproinian stanowi leczenie z wyboru wykazano, że walproinian zwiększa prawdopodobieństwo pozostania wolnym od napadów, zmniejsza ryzyko utraty z powodu braku skuteczności oraz niepowodzenia leczenia. W podgrupie tej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a walproinianem w odniesieniu do ryzyka zgonów oraz w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych. Wykazano natomiast, że w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem lub co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem jest istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy walproinianu.

W odniesieniu do częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść lamotryginy wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia senności, drżenia, wzrostu masy ciała, zwiększonego łaknienia i łysienia (działania niepożądane raportowane w co najmniej kilku badaniach) oraz niestrawności i zaburzeń snu (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach), natomiast istotne statystycznie różnice pomiędzy lekami na korzyść walproinianu wykazano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wysypki skórnej (działanie niepożądane raportowane w kilku badaniach) oraz zapalenia zatok, oczopląsu, zaburzeń koordynacji i nerwowości (działania niepożądane raportowane w pojedynczych pracach). Dla pozostałych działań niepożądanych raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podsumowując, można stwierdzić, że lamotrygina cechuje się porównywalną skutecznością zarówno w stosunku do karbamazepiny, jak i walproinianu. Wydaje się, że lamotrygina i karbamazepina charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa (choć w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych ogółem jest niższe w porównaniu do grupy karbamazepiny), natomiast profil bezpieczeństwa lamotryginy jest korzystniejszy niż walproinianu. Wnioski z analizy wnioskodawcy opierają się na dużej liczbie badań pierwotnych zarówno w porównaniu lamotryginy jak i walproinianu.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
NCGC	Wielka Brytania	Monoterapia CBZ, VPA, LTG, LEV	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	Napady częściowe: QALY: CBZ 8,880, LEV 8,862, LTG 8,880, VPA 8,839 (dla napadów uogólnionych wyniki są zbieżne)
Hawkins 2005	Wielka Brytania	I linia (monoterapii): LTG, CBZ, VPA, OXC, TPM; II linia (monoterapii): LTG, CBZ, VPA; III linia (add on): placebo (monoterapia), LTG, GBP, TGB, OXC, LEV, TPM	Analiza kosztów użyteczności	QALY I linia: LTG 9,382; CBZ 9,392; VPA 9,404, OXC 9,415; TPM 9,430; II linia: LTG 8,856; CBZ 8,865, VPA 8,856; III linia: LTG 8,746; placebo 8,716; GBP 8,747, TGB 8,758; OXC 8,794; LEV 8,775; TPM 8,777
Marson 2007	Wielka Brytania	LTG, CBZ, GBP, TPM, OXC (tylko częściowe dane)	Analiza kosztów użyteczności, analiza kosztów efektywności	QALY: LTG 1,564 [95% CI: 1,48; 1,64], CBZ 1,477 [1,40; 1,56], TPM 1,501 [1,42; 1,58], GBP 1,491 [1,40; 1,58]; całkowita liczba napadów: LTG 41,7 [28,0; 55,4], CBZ 52,6 [36,0; 69,2], TPM 63,1 [32,9; 93,3], GBP 69,8 [38,9; 100,7], w oparciu o częściowe dane zebrane po wprowadzeniu OXC; QALY: LTG 1,563 [95% CI: 1,45; 1,67], CBZ 1,491 [1,38; 1,60], TPM 1,541 [1,42; 1,66], GBP 1,480 [1,37; 1,59], OXC 1,611 [1,50; 1,72]; całkowita liczba napadów: LTG 50,9 [27,3; 74,5], CBZ 50,9 [26,7; 75,2], TPM 59,4 [25,3; 93,5], GBP 85,3 [35,1; 135,4], OXC 32,0 [17,8; 46,3]
Spackman 2007	Szkocja	sekwencje: LEV-LTG; ZNS-LTG	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	QALY: LEV-LTG 7,897; ZNS-LTG 7,923
Marson 2007	Wielka Brytania	monoterapia: LTG, VPA, TPM	Analiza kosztów użyteczności	QALY: LTG 1,701 [1,61; 1,79], VPA 1,648 [1,51; 1,79], TPM 1,809 [1,74; 1,88]; całkowita liczba napadów TG 120,9 [59,2; 182,6], VPA 44,1 [17,4; 70,9], TPM 75,1 [19,8; 130,3]
Hawkins 2005	Wielka Brytania	Nowo zdiagnozowani: monoterapia LTG, monoterapia VPA; Padaczka lekooporna: placebo, TPM (add on)	Analiza kosztów użyteczności, model decyzyjny	QALY: nowo zdiagnozowani: LTG 9,748; VPA 9,814; Padaczka lekooporna: placebo 8,737, TPM 8,807
Bryant 1998	Wielka Brytania	Monoterapia: LTG	Analiza kosztów	Brak wyników dotyczących efektów

		100 mg/dzień, LTG 200 mg/dzień, CBZ, PHT	efektywności, drzewo decyzyjne	zdrowotnych
Heaney 1998	Wielka Brytania	LTG, CBZ, PHT, VAP	Analiza minimalizacji kosztów	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Heaney 2000	12 krajów	LTG, CBZ, PHT, VAP	Analiza minimalizacji kosztów	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Shakespeare 1998	Wielka Brytania	LTG, CBZ	Analiza minimalizacji kosztów	Brak wyników dotyczących efektów zdrowotnych
Remak 2003	Wielka Brytania	Padaczka częściowa: TPM, CBZ, LTG Padaczka uogólniona: VPA, LTG	Analiza kosztów użyteczności	Padaczka częściowa: LTG -> CBZ 9,636; CBZ -> LTG 9,640 LTG -> TPM 9,777; TPM -> LTG 9,784 Padaczka uogólniona: VPA -> LTG 9,870; LTG -> VPA 9,874 LTG -> TPM 9,987; TPM -> LTG 9,988

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Porównanie lamotryginy z aktualną praktyką pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych w monoterapii padaczki i ocena zasadności finansowania ze środków publicznych preparatów Lamitrin® w monoterapii padaczki

Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-użyteczności dla analizowanego porównania. Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażający koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem lamotryginy. Przeprowadzono również analizę kosztów i konsekwencji.

Porównywane interwencje

Ze względu na to, że lamotrygina w monoterapii wskazana jest zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również uogólnionych, karbamazepina i walproinian zostały wybrane jako komparatory, z którymi należy porównać lamotryginę.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz pacjent).

Horyzont czasowy

[Redacted text]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto wysokość stopy dyskontowej na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast w analizach wrażliwości:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty i konsekwencje zdrowotne dyskontowano po każdym cyklu.

Koszty

W analizie zostały uwzględnione następujące koszty:

- koszty związane z rozpoczęciem terapii oraz koszty zmiany terapii (diagnostyka),
- dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjenta z remisją choroby (wizyty kontrolne),
- dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjenta z brakiem remisji (koszty leczenia napadów padaczkowych),
- koszty leków przeciwpadaczkowych.

[REDACTED]

Model

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] oraz odpowiada najkrótszemu okresowi obserwacji dla którego dostępne są wyniki analizy klinicznej. Ze względu na długość cyklu nie uwzględniano fazy dostosowywania dawki leków.

Efektywność terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Użyteczności stanów zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wycofanie pacjenta z leczenia

Wycofanie pacjenta z leczenia może być spowodowane wystąpieniem trzech zdarzeń:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na potrzeby analizy przyjęto, że odsetki pacjentów przerywających leczenie z jakiegokolwiek powodu były stałe w trakcie 100 dni. Zgodnie z przyjętą długością cyklu wyznaczono częstość występowania niepowodzenia leczenia dla

W analizie uwzględniono dwa warianty, łącząc pacjentów z niepowodzeniem leczenia z powodu ICSUAE z pacjentami z:

Pacjenci, u których występuje niepowodzenie leczenia po pierwszej monoterapii rozpoczynają leczenie nowym lekiem.

Wyniki badania klinicznego na grupie nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką, Kwan 2000, wskazują, że niepowodzenie leczenia w pierwszej monoterapii może wskazywać na mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na inny lek w kolejnej monoterapii. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia w drugiej monoterapii w porównaniu do pierwszej jest porównywalne (45% vs 47%), gdy przyczyną niepowodzenia w pierwszej monoterapii jest występowanie działań niepożądanych. W przypadku niepowodzenia terapii w pierwszej monoterapii z powodu niewystarczającej kontroli napadów, prawdopodobieństwo uzyskania kontroli napadów wynosi odpowiednio (11% vs 47%).

Opierając się na powyższych faktach, na potrzeby analizy przyjęto założenia:

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy dla porównania LTG vs CBZ

Tabela 19. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym 6 lat – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina	Różnica inkrementalna
Zdyskontowane lata życia z padaczką w horyzoncie 6 lat	5,85	5,85	0,00
Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY) w horyzoncie 6 lat	5,09	5,03	0,06

Oszacowana w modelu średnia długość życia dla 6-letniego horyzontu czasowego wynosi 5,85 roku dla obydwu interwencji (w modelu założono takie same odsetki umieralności w obydwu grupach), natomiast średnia wartość lat życia skorygowanych ich jakością wynosi odpowiednio 5,09 QALY dla lamotryginy oraz 5,03 QALY dla karbamazepiny.

Wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta stosowania lamotryginy w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z padaczką z napadami częściowymi w porównaniu do karbamazepiny w 6-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 20. Zestawienie kosztów w horyzoncie czasowym analizy 6 lat – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina	Różnica inkrementalna
Kwota refundacji NFZ za preparaty	7 554,97 zł	7 878,79 zł	-323,82 zł
w tym na LTG / CBZ	1 925,35 zł	884,84 zł	1 040,51 zł
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	1 188,89 zł	1 215,24 zł	-26,35 zł
w tym na LTG / CBZ	622,67 zł	529,39 zł	93,28 zł
Koszt diagnostyki pacjentów	2 765,63 zł	3 006,37 zł	-240,74 zł
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	16 371,41 zł	18 827,11 zł	-2 455,70 zł
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	4 709,42 zł	4 415,87 zł	293,55 zł
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	457,03 zł	442,96 zł	14,07 zł
Całkowity koszt płatnika publicznego (NFZ)	31 858,45 zł	34 571,10 zł	-2 712,65 zł
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne (NFZ+pacjent)	33 047,34 zł	35 786,34 zł	-2 739,00 zł

Sumaryczna kwota refundacji NFZ za leki w grupie pacjentów rozpoczynających terapię lamotryginą została oszacowana na poziomie 7 554,97 zł na jednego pacjenta w horyzoncie 6 lat, natomiast dla karbamazepiny odpowiednio 7 878,79 zł. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu jest niższy o ponad 2,7 tys. zł na jednego pacjenta w horyzoncie 6 lat.

Wyniki analizy dla porównania LTG vs VPA

Tabela 21. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Zdyskontowane lata życia z padaczką w			
Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY) w			

Oszacowana w modelu średnia długość życia dla horyzontu czasowego wynosi dla obydwu interwencji natomiast średnia wartość lat życia skorygowanych ich jakością wynosi odpowiednio QALY dla lamotryginy oraz dla walproinianu.

Tabela 22. Zestawienie kosztów w horyzoncie czasowym – LTG vs VPA

Kategoria wyników			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego (NFZ)			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne (NFZ+pacjent)			

Analiza koszty – konsekwencje

Wyniki analizy dla porównania LTG vs CBZ

Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy 6 lat – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		

Wyniki analizy dla porównania LTG vs VPA

Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy 6 lat – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		

w tym na LTG / VPA				
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty				
w tym na LTG / VPA				
Koszt diagnostyki pacjentów				
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia				
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów				
Koszt leczenia pacjentów bez napadów				
Całkowity koszt płatnika publicznego				
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne				

Analiza kosztów- użyteczności

Wyniki analizy dla porównania LTG vs CBZ

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina
Iloraz kosztów-użyteczności CUR		
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)		

Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs CBZ

Kategoria wyników	Lamotrygina	Karbamazepina
Iloraz kosztów-użyteczności CUR		
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)		

Wyniki analizy dla porównania LTG vs VPA

Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian
Iloraz kosztów-użyteczności CUR		
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)		

Tabela 28. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs VPA

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian
Iloraz kosztów-użyteczności CUR		
Inkrementalny koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICUR)		

ANALIZA W PODGRUPIE MŁODZIEŻY I DOROSŁYCH POWYŻEJ 12 ROKU ŻYCIA

W ramach analizy przeprowadzono ocenę efektywności kosztowej lamotryginy względem walproinianu z wyłączeniem wyników dotyczących efektywności klinicznej w populacji dzieci w wieku poniżej 13 lat życia.

Tabela 29. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy – LTG vs VPA – analiza w podgrupie pacjentów powyżej 12 roku życia

Kategoria wyników	Lamotrygina	Walproinian	Różnica inkrementalna
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego (NFZ)			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne (NFZ+pacjent)			
ICUR perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs CBZ

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto	Progowa cena zbytu netto	% zmiany
Lamitrin 25/30			
Lamitrin 50/30			
Lamitrin 100/30			
Lamitrin 100/60			
Lamitrin S 5/30			
Lamitrin S 25/30			
Lamitrin S 100/30			

W analizie ekonomicznej wykazano, że lamotrygina jest

Tabela 31. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs VPA

Wariant opakowania	Aktualna cena zbytu netto		
Lamitrin 25/30			
Lamitrin 50/30			
Lamitrin 100/30			
Lamitrin 100/60			
Lamitrin S 5/30			
Lamitrin S 25/30			
Lamitrin S 100/30			

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs CBZ

Czynnik		
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / CBZ		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		

w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			

Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			

Leczenie padaczki w I rzucie

Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / CBZ			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			

Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs VPA

Czynnik		
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
Liczba lat życia		
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)		
Kwota refundacji NFZ za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty		
w tym na LTG / VPA		
Koszt diagnostyki pacjentów		
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia		
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów		
Koszt leczenia pacjentów bez napadów		
Całkowity koszt płatnika publicznego		
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne		
ICUR (płatnik publiczny NFZ)		

[REDACTED]		
Liczba lat życia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Liczba lat życia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Liczba lat życia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym na LTG / VPA	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia pacjentów bez napadów	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (płatnik publiczny NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Liczba lat życia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]

Leczenie padaczki w I rzucie

Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			

Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			
[Redacted]			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
w tym na LTG / VPA			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
ICUR (płatnik publiczny NFZ)			

Tabela 34. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla karbamazepiny – LTG vs CBZ

Kategoria	Średnia	CI-	CI+
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginu – LTG vs CBZ

Kategoria			
Liczba lat życia			

Koszt leczenia pacjentów bez napadów						
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów						
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia						
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty						
Całkowity koszt płatnika publicznego						
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne						

Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs VPA

Kategoria			
Liczba lat życia			
Liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)			
Kwota refundacji NFZ za preparaty			
Koszt diagnostyki pacjentów			
Koszt leczenia pacjentów bez napadów			
Koszty leczenia pacjentów z częściową kontrolą napadów			
Koszty leczenia pacjentów z niepowodzeniem leczenia			
Kwota odpłatności pacjenta za preparaty			
Całkowity koszt płatnika publicznego			
Całkowity koszt płatnika za świadczenie medyczne			
Współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)			
Współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia (NFZ + pacjent)			

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz pacjent).

Analiza ekonomiczna składa się z zestawienia kosztów i konsekwencji, a także z analizy kosztów-użyteczności.

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej.

W zakresie efektów zdrowotnych nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami tj. LTG vs VPA oraz LTG vs CBZ w odniesieniu do LY ani dużych różnic w odniesieniu do QALY

Koszty stosowania lamotryginu są koszty leczenia karbamazepiną i walproinianem. Z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta lamotrygina jest technologią

- całkowity koszt refundacji leków dla lamotryginy wynosi średnio na jednego pacjenta w horyzoncie natomiast dla karbamazepiny odpowiednio . Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu jest na jednego pacjenta w horyzoncie

- całkowity koszt refundacji leków dla lamotryginy wynosi średnio na jednego pacjenta w horyzoncie natomiast dla walproinianu odpowiednio . Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta średni zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem walproinianu w analizowanym wskazaniu jest w horyzoncie

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną jest technologią

Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem karbamazepiny zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków związanych z podjęciem decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatu Lamitrin® (lamotrygina) w leczeniu padaczki w I rzucie zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamitrin® w horyzoncie czasowym

Populacja i wielkość sprzedaży

Preparat Lamitrin® zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest do stosowania jako monoterapia u dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i powyżej w leczeniu napadów częściowych i uogólnionych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 2 do 12 lat w leczeniu typowych napadów nieświadomości.

Liczebność populacji została oszacowana na podstawie danych o zapadalności.

Lamitrin jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniach „Padaczka oporna na leczenie” oraz „Choroba afektywna dwugunowa” (tylko tabletki), a ponadto we wskazaniach pozarejestacyjnych „Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” oraz „Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia”

Dane sprzedażowe dla preparatu Lamitrin w latach poprzednich nie zostały przedstawione.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu, że lamotrygina będzie finansowany przez NFZ począwszy od . Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika oraz pacjentów przedstawiono w okresie 2 lat kalendarzowych (2013–2014).

Kluczowe założenia

W analizie uwzględniono 4 scenariusze – scenariusz aktualny oraz 3 scenariusze prognozowane zarówno dla porównania lamotryginy z karbamazepiną w terapii napadów częściowych, jak również z walproinianem w leczeniu napadów uogólnionych:

Scenariusz aktualny - leczenie padaczki w I rzucie nie ulega zmianie;

Scenariusze prognozowane – lamotrygina zostaje wpisana do Wykazu leków refundowanych:

- scenariusz minimalny – udział w rynku sprzedaży lamotryginy na poziomie r. oraz ,
- scenariusz maksymalny – udział w rynku sprzedaży lamotryginy na poziomie r. oraz ,
- scenariusz najbardziej prawdopodobny –

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- ,
- ,
- .

.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia założono, iż nowo zdiagnozowani pacjenci z padaczką z napadami częściowymi i uogólnionymi mogą być leczeni wyłącznie karbamazepiną i walproininem odpowiednio lub (po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji) lamotryginą. Dodatkowo brak danych o udziale w rynku lamotryginy stosowanej w podgrupie pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką (dostępny jest wyłącznie ogólny udział w rynku dla poszczególnych leków). Scenariusz maksymalny udziału lamotryginy w rynku po podjęciu decyzji o refundacji leku we wskazaniu padaczka został ustalony na podstawie udziału w rynku preparatów lewetyracetamu, gdy rozpoczęto ich współfinansowanie we wskazaniu padaczka lekooporna.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ nie udostępnił danych dotyczących aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Napady częściowe: ██████████ ██████████	Napady uogólnione: ██████████ ██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Napady częściowe: ██████████ ██████████	Napady uogólnione: ██████████ ██████████

Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: Rok 2:
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Komentarz analityka: brakuje rozróżnienia na pacjentów z padaczką częściową oraz uogólnioną w przypadku nowego scenariusza.

W ramach analizy wpływu na budżet rozważono trzy prognozowane scenariusze:

• najbardziej prawdopodobny -

■ minimalny –

■ maksymalny -

Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak refundacji LTG we wskazaniu padaczka) wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem padaczki wynosić będą około i blisko . Oszacowano, że rozszerzenie refundacyjnych wskazań do stosowania ocenianej technologii medycznej o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie . Po podjęciu decyzji o współfinansowaniu lamotryginy ze środków publicznych we wskazaniu padaczka wydatki pacjenta zmniejszą się w porównaniu do obecnej sytuacji, gdy lek ten nie jest refundowany w tym wskazaniu.

Tabela 42. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 43. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariantcie aktualnym

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 44. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariantcie analizowanym

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik			
NFZ			

	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Scenariusz minimalny

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak refundacji LTG we wskazaniu padaczka) wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem padaczki wynosić będą [redacted]. Oszacowano, że rozszerzenie refundacyjnych wskazań do stosowania ocenianej technologii medycznej o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie [redacted].

Tabela 45. Scenariusz minimalny – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			

Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 46. Scenariusz minimalny – wydatki w wariantcie aktualnym

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 47. Scenariusz minimalny – wydatki w wariantcie analizowanym

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik			
NFZ			

Leczenie padaczki w I rzucie

	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Scenariusz maksymalny

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak refundacji LTG we wskazaniu padaczka) wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem padaczki wynosić będą około [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowano, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych do stosowania ocenianej technologii medycznej o wskazanie w leczeniu padaczki skutkować będzie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 48. Scenariusz maksymalny – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 49. Scenariusz maksymalny – wydatki w wariantcie aktualnym

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 50. Scenariusz maksymalny – wydatki w wariantcie analizowanym

	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik			
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Analiza wrażliwości

Szacuje się, iż wydatki płatnika publicznego [redacted] w zależności od [redacted] przyjętych założeń dotyczących wielkości populacji, która będzie leczona lamotryginą po podjęciu decyzji o jej współfinansowaniu ze środków publicznych we wskazaniu padaczka.

Tabela 51. Analiza wrażliwości – liczebność populacji na poziomie średnim – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Płatnik (NFZ + pacjent)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 52. Analiza wrażliwości – liczebność populacji na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Płatnik (NFZ + pacjent)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 53. Analiza wrażliwości – liczebność populacji na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Udział preparatów Lamitrin® w rynku sprzedaży

Szacuje się, iż wydatki płatnika publicznego

w zależności od

przyjętych założeń dotyczących udziału w rynku lamotryginu po podjęciu decyzji o jej współfinansowaniu ze środków publicznych we wskazaniu padaczka.

Tabela 54. Analiza wrażliwości – udział Lamitrin® w rynku na poziomie średnim – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 55. Analiza wrażliwości – udział Lamitrin® w rynku na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 56. Analiza wrażliwości – udział Lamitrin® w rynku na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Skuteczność terapii

Szacuje się, iż wydatki płatnika publicznego

w zależności od przyjętych założeń dotyczących skuteczności terapii.

Tabela 57. Analiza wrażliwości – skuteczność terapii na poziomie średnim – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 58. Analiza wrażliwości – skuteczność terapii na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 59. Analiza wrażliwości – skuteczność terapii na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Poziom kosztów

Szacuje się, iż w pierwszym roku od podjęcia decyzji o refundowaniu preparatów Lamitrin® we wskazaniu padaczka mogą zostać osiągnięte

Tabela 60. Analiza wrażliwości – poziom kosztów na poziomie średnim – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

Tabela 61. Analiza wrażliwości – poziom kosztów na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ			
Pacjent			
Płatnik (NFZ + pacjent)			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 62. Analiza wrażliwości – poziom kosztów na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne

Płatnik	Kategoria	2013 r.	2014 r.
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjent	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Płatnik (NFZ + pacjent)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Według najbardziej prawdopodobnego scenariusza przedstawionego przez Podmiot Odpowiedzialny w przypadku objęcia refundacją LTG w leczeniu padaczki w I rzucie, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] pojawią się również w przypadku przyjęcia scenariusza minimalnego [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku scenariusza maksymalnego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Preparat	Zawartość opakowania	Poziom odpłatność ci pacjenta	Dopłata pacjenta [zł]	Cena pełnopłatna [zł]	Wskazania do stosowania zgodnie z ChPL	Kod EAN
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							

Tabela 64 Wielkość refundacji dla preparatów zawierających substancję czynną:

EAN	Nazwa handlowa refundowanego ze środków publicznych preparatu	Ilość wydanego leku w okresie I-VI 2012 r.	Kwota refundacji w okresie I-VI 2012 r. [zł]	Przewidywana ilość wydanego leku/ rok	Przewidywana kwota refundacji/ rok [zł]

EAN	Nazwa handlowa refundowanego ze środków publicznych preparatu	Ilość wydanego leku w okresie I-VI 2012 r.	Kwota refundacji w okresie I-VI 2012 r. [zł]	Przewidywana ilość wydanego leku/ rok	Przewidywana kwota refundacji/ rok [zł]

Tabela 65 Oszacowania analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	2013 r. [zł]	20154r. [zł]	Kategoria

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania lamotryginy w leczeniu padaczki w I rzucie w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim, angielskim lub francuskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 66. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2010	Lamotrygina w leczeniu napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży.	Przegląd dostępnych danych klinicznych	Lamotrygina jest teraz wskazana jako monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 67. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2005	Lamotrygina w leczeniu padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej.	PBAC nie rekomenduje lamotryginy na podstawie analizy kosztów-efektywności.

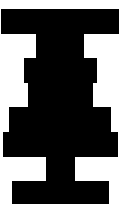
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 68. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Lamitrin (lamotryginum) w leczeniu padaczki w I rzucie produktem leczniczym Lamitrin (lamotryginum).

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Francja	HAS, 2010	+			Dotyczy leczenia napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży.
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2005			+	-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[Redacted content]

	porównaniu do walproinianów. Od 2004 roku lamotrygina jest uznawana przez ekspertów jako lek I-szego rzutu stosowany w leczeniu napadów częściowych oraz pierwotnie i wtórnie uogólnionych. Również eksperci z NICE wpisali lamotryginę do grupy leków I-szego rzutu.		
	uznany lek przeciwpadaczkowy zaliczany do preparatów I-ego rzutu w terapii tej choroby, zatem względnie wysoka skuteczność przy względnie niewielkich objawach niepożądanych	inne leki przeciwpadaczkowe wykazują zbliżoną efektywność terapeutyczną	Są choroby o znacznym rozpowszechnieniu do których należy padaczka - cierpi na nią 1% populacji. Jest to choroba przewlekła, w której brak efektu terapeutycznego sięga 30% leczonych. Stąd moim zdaniem konieczność finansowania preparatów wysokiej skuteczności przy niewielkich objawach niepożądanych.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak

12. Kluczowe informacje i wnioski**Przedmiot wniosku**

Lamitrin (lamotryginum) jest lekiem który nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTM. Produkty lecznicze:

- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 25 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990354818,
- Lamitrin (lamotryginum);tabletki 50 mg;30 tab; kod EAN: 5909990346219,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 30 tab; kod EAN: 5909990346318,
- Lamitrin (lamotryginum); tabletki 100 mg; 60 tab; kod EAN: 5909990346325,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 5 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787111,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 25 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787210,
- Lamitrin S (lamotryginum); tabletki do sporządzenia zawiesiny/ rozgryzania i żucia; 100 mg; 30 tab.; kod EAN: 5909990787319

Miałyby się znaleźć na liście refundacyjnej we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie.

Problem zdrowotny

Padaczka to występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę. Terminem „padaczka” określa się bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo różnorodnym patomechanizmie.

Można przyjąć, że w Polsce częstość występowania padaczki wynosi ok. 1 proc. ogólnej populacji; oznacza to, że mamy ok. 400 tys. chorych na padaczkę. Jeżeli jednak uwzględni się wystąpienie przynajmniej jednego napadu w ciągu całego życia człowieka to liczby te wzrastają do 5 proc., co oznacza, że w Polsce 2 mln ludzi miało bądź będzie miało jeden napad padaczkowy. Po wystąpieniu jednego napadu nigdy nie ma pewności czy się on powtórzy. Natomiast zawsze jest pewne, że taki napad trzeba diagnozować. W Polsce każdego roku przybywa od 20 do 28 tys. nowych zachorowań.

Alternatywne technologie medyczne

do której wystąpił z prośbą AOTM oceniła, że „w Polsce do leczenia padaczki w monoterapii są zarejestrowane następujące leki CBZ, VPA, PHT, lamotrygina (LTG), okskarbazepina (Oxy-CBZ), topiramate (TPM). CBZ stosowana jest u ok. 30%, VPA 30%, LTG 15%, Oxy-CBZ (7%), TPM 8%, LEV 8%-10%, PHT-1%.”

Natomiast przyjął, że „w Polsce stosowane są następujące leki przeciwpadaczkowe: PB, PHT, AMI, VPA, FBM, VIM, GBP, TYA, OCBZ, PRY, ZON, LEV”.

Skuteczność kliniczna

- Na podstawie przeglądów systematycznych (Gamble 2009 i LaRoche 2004) ustalono, że lamotrygina jest lekiem lepiej tolerowanym niż karbamazepina.
- Wszystkie badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, których wiarygodność została oceniona w skali Jadad. Wiarygodność badań porównujących lamotryginę z karbamazepiną została oceniona jako stosunkowo niska, a z walproinianem jako umiarkowana.
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy często różnie definiowano główny punkt końcowy – brak napadów padaczkowych.
- Brak badań dotyczących polskiej populacji.
- Na podstawie włączonych przeglądów systematycznych oraz przeglądu systematycznego wnioskodawcy można stwierdzić, że lamotrygina to lek o porównywalnej skuteczności zarówno w stosunku do karbamazepiny, jak i walproinianu.
- Lamotrygina i karbamazepina nie różnią się pod względem wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, natomiast lamotrygina w porównaniu z walproinianem istotnie statystycznie poprawia niektóre obszary wpływające na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Skuteczność praktyczna

Jedno randomizowane badanie kliniczne (SANAD) było ukierunkowane na ocenę efektywności praktycznej leków, natomiast w pozostałych pracach oceniano efektywność eksperymentalną leków (badanie SANAD cechowało się największą próbą kliniczną i najdłuższym okresem obserwacji), w analizie wnioskodawcy oceniono, iż dla większości punktów końcowych stopień zgodności wyników badania SANAD (efektywności praktycznej) i wyników pozostałych prac (efektywności eksperymentalnej) jest wysoki. Można więc stwierdzić, że skuteczność praktyczna lamotryginy jest porównywalna do skuteczności klinicznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Lamotrygina należy uznać za lek bezpieczny i dobrze tolerowany. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że lamotrygina i karbamazepina charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa (choć w grupie leczonej lamotryginą ryzyko działań niepożądanych ogółem jest niższe w porównaniu do grupy karbamazepiny), natomiast profil bezpieczeństwa lamotryginy jest korzystniejszy niż walproinianu. Wnioski z analizy wnioskodawcy opierają się na dużej liczbie badań pierwotnych zarówno w porównaniu lamotryginy jak i walproinianu.

FDA i EMA donoszą o ryzyku aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów stosujących lamotryginę, u większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu leczenia pacjentów lamotryginą. FDA i EMA odnotowały 44 przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów stosujących lamotryginę jest wysypka skórna. Występuje ona najczęściej 4-8 tygodni po rozpoczęciu leczenia i zazwyczaj ma łagodne nasilenie oraz samoistnie ustępuje. Jej ryzyko jest większe u dzieci niż u osób dorosłych.

W 2006 r. FDA wydało ostrzeżenie dotyczące stosowania lamotryginy u kobiet w ciąży, wskazując na ryzyko wad rozwojowych na podstawie wyników badań, które sugerowały możliwy związek między ekspozycją na działanie lamotryginy w pierwszym trymestrze ciąży a ryzykiem rozszczepu wargi lub podniebienia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Koszty stosowania lamotryginy są [REDACTED] koszty leczenia karbamazepiną i walproinianem. Z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta lamotrygina jest technologią [REDACTED]

- całkowity koszt refundacji leków dla lamotryginy wynosi średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie [REDACTED] natomiast dla karbamazepiny odpowiednio [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem karbamazepiny w analizowanym wskazaniu jest [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie [REDACTED]

- całkowity koszt refundacji leków dla lamotryginy wynosi średnio [REDACTED] na jednego pacjenta w horyzoncie [REDACTED] natomiast dla walproinianu odpowiednio [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta średni zdyskontowany całkowity koszt stosowania lamotryginy względem walproinianu w analizowanym wskazaniu jest [REDACTED] w horyzoncie [REDACTED]

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną jest technologią [REDACTED]

[REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności monoterapii padaczki z zastosowaniem lamotryginy względem karbamazepiny zostało oszacowane w analizie probabilistycznej na poziomie [REDACTED]

[REDACTED] (LTG vs CBZ)

[REDACTED] (LTG vs VPA)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według najbardziej prawdopodobnego scenariusza przedstawionego przez Podmiot Odpowiedzialny w przypadku objęcia refundacją LTG w leczeniu padaczki w I rzucie, [REDACTED]

[REDACTED] pojawiają się również w przypadku przyjęcia [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną wydaną przez HAS w 2010 r., rekomendacja pozytywna, jednakże dotyczyła ona tylko leczenia napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży. Odnaleziono również jedną rekomendację refundacyjną, którą PBAC wydało w 2005 r., była to rekomendacja negatywna.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag dodatkowych.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Epilepsy Society 2011	http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CD8QFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.epilepsysociety.org.uk%2FFileStorage%2Fmain_content%2F26-starting-antiepileptic-drug-treatment.pdf&ei=JqrqUOGqJcrbtAbPj4DIBg&usq=AFQjCNG3-Kj9zHP3eKAEF8KdkUfbWVcU0Q&sig2=JS_mHUNTBQUJJEy4IMKiKg&bvm=bv.1355534169,d.Yms
Guideline Summary NGC-8985, 2012	http://guideline.gov/content.aspx?id=36082&search=epilepsy#Section420
HAS, 2010	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_990417/lamictal/-/lamicstart-lamotrigine-anti-epileptique-synthese-d-avis?xtmc=&xtcr=1
NICE, 2012	http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137/guidance#pharmacological-treatment
PBAC 2005	http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar05-neg1#lamo
SIGN 2003	http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/section3.html
Rejda K.	http://www.ppn.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=28&indeks_art=314
Jędrzejczak J.	Jędrzejczak J. Padaczka - współczesne zasady diagnostyki i leczenia Przew Lek 2002, 5, 9, 26-32
AE	Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania Analiza ekonomiczna, ██████████
AK	Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania – przegląd systematyczny Analiza kliniczna ██████████
APD	Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania Analiza problemu decyzyjnego ██████████
AR	Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania Analiza racjonalizacyjna ██████████
BIA	Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania Analiza wpływu na system ochrony zdrowia ██████████
ChPI	Charakterystyka produktu leczniczego Lamitrin

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM- /2012, NFZ/
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ- , AOTM- 2012, MZ- , MZ- , AOTM- , MZ- , MZ- , MZ-
3.	Korespondencja z firmą GlaxoSmithKline: pismo odnośnie przesłania zaktualizowanych analiz HTA z dnia ██████████ r., AOTM- , prośba o późniejsze dostanie materiałów z dnia ██████████ r.,
4.	Opinia ██████████
5.	Opinia ██████████

14. Załączniki

- ZAL. 1. Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania. Analiza problemu decyzyjnego.
- Zal. 2. Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania – przegląd systematyczny. Analiza kliniczna
- Zal. 3. Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania. Analiza ekonomiczna.
- ZAL. 4. Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

- ZAL. 5. Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania. Analiza racjonalizacyjna.
- Zal. 6. Uwagi do wymagań minimalnych.

15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych	9
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych	16
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	16
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
Tabela 5. Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej; zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki	17
Tabela 6. Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat - zalecany schemat dawkowania w leczeniu padaczki (całkowita dawka dobową w mg/kg masy ciała na dobę)	18
Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie chorych na padaczkę w I rzucie”	20
Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie chorych na padaczkę w I rzucie”	21
Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu	22
Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru	28
Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną lamotryginy w leczeniu padaczki w I rzucie.	29
Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	51
Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	59
Tabela 16. Opublikowane analizy ekonomiczne	84
Tabela 17. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy	88
Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	91
Tabela 19. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym 6 lat – LTG vs CBZ	92
Tabela 20. Zestawienie kosztów w horyzoncie czasowym analizy 6 lat – LTG vs CBZ	93
Tabela 21. Wyniki analizy efektywności praktycznej w horyzoncie czasowym – LTG vs VPA	93
Tabela 22. Zestawienie kosztów w horyzoncie czasowym – LTG vs VPA	94
Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy 6 lat – LTG vs CBZ	94
Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji w horyzoncie analizy 6 lat – LTG vs VPA	94
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs CBZ	95
Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs CBZ	95
Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – LTG vs VPA	95
Tabela 28. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenie – LTG vs VPA	95
Tabela 29. Wyniki ekonomiczne w horyzoncie czasowym analizy – LTG vs VPA – analiza w podgrupie pacjentów powyżej 12 roku życia	96
Tabela 30. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs CBZ	96
Tabela 31. Progowa cena zbytu netto preparatów Lamitrin® – LTG vs VPA	97
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs CBZ	97
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – LTG vs VPA	101
Tabela 34. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla karbamazepiny – LTG vs CBZ	104
Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginy – LTG vs CBZ	104
Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs CBZ	105
Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla walproinianu – LTG vs VPA	105
Tabela 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla lamotryginy – LTG vs VPA	105
Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wartości inkrementalne – LTG vs VPA	106
Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	108
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej	109
Tabela 38. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki inkrementalne	110
Tabela 39. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariancie aktualnym	111
Tabela 40. Scenariusz najbardziej prawdopodobny – wydatki w wariancie analizowanym	111
Tabela 41. Scenariusz minimalny – wydatki inkrementalne	112
Tabela 42. Scenariusz minimalny – wydatki w wariancie aktualnym	113
Tabela 43. Scenariusz minimalny – wydatki w wariancie analizowanym	113
Tabela 44. Scenariusz maksymalny – wydatki inkrementalne	115
Tabela 45. Scenariusz maksymalny – wydatki w wariancie aktualnym	115
Tabela 46. Scenariusz maksymalny – wydatki w wariancie analizowanym	116
Tabela 47. Analiza wrażliwości – liczebność populacji na poziomie średnim – wydatki inkrementalne	117
Tabela 48. Analiza wrażliwości – liczebność populacji na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne	117
Tabela 49. Analiza wrażliwości – liczebność populacji na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne	118
Tabela 50. Analiza wrażliwości – udział Lamitrin® w rynku na poziomie średnim – wydatki inkrementalne	118
Tabela 51. Analiza wrażliwości – udział Lamitrin® w rynku na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne	119
Tabela 52. Analiza wrażliwości – udział Lamitrin® w rynku na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne	119
Tabela 53. Analiza wrażliwości – skuteczność terapii na poziomie średnim – wydatki inkrementalne	120
Tabela 54. Analiza wrażliwości – skuteczność terapii na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne	120
Tabela 55. Analiza wrażliwości – skuteczność terapii na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne	121
Tabela 56. Analiza wrażliwości – poziom kosztów na poziomie średnim – wydatki inkrementalne	122

Leczenie padaczki w I rzucie

Tabela 57. Analiza wrażliwości – poziom kosztów na poziomie minimalnym – wydatki inkrementalne.....	122
Tabela 58. Analiza wrażliwości – poziom kosztów na poziomie maksymalnym – wydatki inkrementalne	123
[REDACTED]	124
Tabela 60 Wielkość refundacji dla preparatów zawierających substancję czynną: [REDACTED]	125
Tabela 61 Oszacowania analizy racjonalizacyjnej	126
Tabela 62. Rekomendacje kliniczne	126
Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne.....	126
Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Lamitrin (lamotryginum) w leczeniu padaczki w I rzucie produktem leczniczym Lamitrin (lamotryginum).....	127
Tabela 65. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania	128