



---

**Zastosowanie produktu leczniczego Vetira® w postaci roztworu doustnego (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką**

**Analiza problemu decyzyjnego.**

---



Kraków, kwiecień 2013

---



**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów k/W-wy

**Adres korespondencyjny**

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

Os. Mozarta 1/29

31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com

telefon: 0 607 345 792

**Wkład pracy:**

[Redacted text block]

**Konflikt interesów: Opracowanie finansowane przez Adamed Sp. z o.o.**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

SPIS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH OPRACOWANIA .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W OPRACOWANIU NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....	10
2.2. KLASYFIKACJA PADACZKI .....	10
2.3. ETIOLOGIA ORAZ CZYNNIKI RYZYKA PADACZKI .....	13
2.4. DIAGNOSTYKA PADACZKI .....	15
2.5. EPIDEMIOLOGIA PADACZKI .....	16
2.6. SCHORZENIA TOWARZYSZĄCE PADACZCE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA PADACZKĘ .....	18
2.7. ROKOWANIE W PADACZCE .....	19
2.8. LECZENIE PADACZKI .....	21
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i> ) .....	24
3. ANALIZOWANA POPULACJA .....	27
4. TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA .....	27
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) .....	28
5.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (TECHNOLOGII OPCJONALNYCH) DLA LEWETYRACETAMU (PRODUKT LECZNICZY VETIRA®, ROZTWÓR DOUSTNY) STOSOWANYCH W MONOTERAPII NAPADÓW CZĘŚCIOWYCH LUB CZĘŚCIOWYCH WTÓRNIENIE UOGÓLNIENYCH W POPULACJI PACJENTÓW WIEKU OD 16 ROKU ŻYCIA Z NOWO ROZPOZNANĄ PADACZKĄ .....	28
5.2. PODSUMOWANIE WYBÓR KOMPARATORÓW (TECHNOLOGII OPCJONALNYCH) DLA LEWETYRACETAMU (PRODUKT LECZNICZY VETIRA®, ROZTWÓR DOUSTNY) .....	39
6. EFEKTY ZDROWOTNE .....	40
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DOTYCZĄCYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH .....	41
7.1. TECHNOLOGIA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH ORAZ REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	41
7.2. ANALOGICZNE TECHNOLOGIE MEDYCZNE (TECHNOLOGIE OPCJONALNE) W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH ORAZ REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	42
7.3. REKOMENDACJE DLA TECHNOLOGII WNIOSKOWANEJ ORAZ JEJ KOMPARATORÓW (TECHNOLOGII OPCJONALNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH W KRAJACH EUROPEJSKICH, KANADZIE ORAZ AUSTRALII .....	43
8. ASPEKTY REFUNDACYJNO – KOSZTOWE .....	47
8.1. AKTUALNY STATUS WSPÓLFINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO VETIRA® ROZTWÓR DOUSTNY (LEWETYRACETAM) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH .....	47
8.2. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO PRZEZNACZONE NA REFUNDACJĘ CENY LEKU BĘDĄCEGO SKŁADOWĄ WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII .....	47
8.3. PROPONOWANY SPOSÓB WSPÓLFINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO VETIRA® ROZTWÓR DOUSTNY (LEWETYRACETAM) ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH .....	48
8.4. KALKULACJA KOSZTU STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO VETIRA® ROZTWÓR DOUSTNY .....	49
8.5. ASPEKTY KOSZTOWE WSPÓLFINANSOWANIA WYBRANYCH KOMPARATORÓW ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH .....	51
8.6. ANALIZA RYNKU SPRZEDAŻY PRODUKTÓW STOSOWANYCH W PADACZCE .....	53
9. PODSUMOWANIE .....	54
10. BIBLIOGRAFIA .....	57
11. SPIS TABEL .....	63
12. ANEKS .....	64
12.1. CHARAKTERYSTYKA OCENIANEJ TECHNOLOGII WNIOSKOWANEJ .....	64
12.2. CHARAKTERYSTYKI REFUNDOWANYCH TECHNOLOGII OPCJONALNYCH - KOMPARATORÓW .....	65

## Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologii
AES	ang. <i>American Epilepsy Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Padaczki
ANAES	franc. <i>Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante</i> ; Francuska Krajowa Agencja ds. Akredytacji i Oceny Zdrowia
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> ; Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków.
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBZ	Karbamazepina
DDD	ang. <i>Defined daily dose</i> ; Definiowana dzienna dawka
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFN	fr. <i>Federation Francaise de Neurologie</i> ; Francuskie Stowarzyszenie Neurologiczne
GABA	ang. <i>Gamma-aminobutyric acid</i> ; Kwas gamma-aminomasłowy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILAE	ang. <i>International League Against Epilepsy</i> ; Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny.
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
LEV	Lewetyracetam
LFCE	fr. <i>Ligue Francaise Contre L'epilepsie</i> ; Francuska Liga Przeciw Padaczce
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
LTG	Lamotrygina
m.c.	Masa ciała
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NMDA	Rodzaj receptorów błonowych stanowiących tzw. kompleksy błonowe, odpowiadają za przewodnictwo jonów sodu, potasu i wapnia.
PB	Fenobarbital
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PGB	Pregabalina
PHT	Fenytoina
PICO	ang. <i>Patient, intervention, comparator, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>Risk-sharing schemes</i> ; Instrumenty podziału ryzyka
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUDEP	ang. <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> ; Nagły zgon z powodu padaczki

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
<b>Technologia wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej).
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>VPA</b>	Kwas walproinowy

### Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [44]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) podawanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Padaczka** jest określeniem charakteryzującym wiele zespołów i jednostek chorobowych o różnym patomechanizmie [1]. **Zaliczana jest do przewlekłych chorób związanych z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego** [2]. Padaczkę definiuje się jako przemijające, zsynchronizowane, niekontrolowane salwy nadmiernych wyładowań w obrębie neuronów, które prowadzą do powstania napadów padaczkowych [1]. Przyjęto, że wystąpienie dwóch napadów padaczkowych o nieznannej przyczynie w okresie 1-2 lat może oznaczać padaczkę [3]. **Napady padaczkowe bardzo często są przyczyną wielu stanów zagrażających życiu oraz istotnie obniżają jakości życia chorych. Źle kontrolowana padaczka wpływa negatywnie na samopoczucie fizyczne,**

**zwiększa ryzyko wystąpienia urazów i dysfunkcje neuropsychiczne** [4]. Nie bez znaczenia pozostają także nieobecności w pracy lub szkole z powodu wystąpienia napadów padaczkowych, utrudnione kontakty społeczne, a często także konieczność stosowania politerapii [3].

Szacuje się, że **w Polsce na padaczkę choruje około 300 000 – 400 000 osób** co stanowi w przybliżeniu 1% całego społeczeństwa [1], [7], [11]. Z kolei średnie rozpowszechnienie padaczki (na 1 000 osób) w Europie bez względu na wiek pacjentów wynosi 5,2 [95% CI: 3,3; 7,8], dla pacjentów dorosłych 5,5 [95% CI: 5,3; 6,3], a w przypadku dzieci 4,1 [95% CI: 3,5; 5,1] [13].

Celem leczenia pacjenta z padaczką jest stłumienie napadów lub w przypadku ciężkiej padaczki, znaczne zmniejszenie częstotliwości występowania napadów [22]. Terapię farmakologiczną rozpoczyna się w momencie wystąpienia u pacjenta co najmniej dwóch udokumentowanych napadów padaczkowych [2].

Wprowadzenie odpowiedniego leku do terapii uzależnione jest w głównej mierze od rodzaju napadu i padaczki. Leczenie rozpoczyna się od wprowadzenia jednego leku przeciwpadaczkowego (monoterapia I). Początkowo lek przyjmuje się w mniejszych dawkach, które stopniowo wzrastają do wartości docelowej/pełnej. W momencie braku satysfakcjonujących wyników terapii lek może zostać stopniowo wymieniony na inny (monoterapia II) [2], [36]. Dalsze niepowodzenie leczenia skutkuje wprowadzeniem terapii skojarzonej (politerapii), w której zaleca się połączenie dwóch leków przeciwpadaczkowych. Ze względu na możliwość interakcji i nasilenia działań niepożądanych nie zaleca się stosowania jednocześnie więcej niż trzech różnych leków przeciwpadaczkowych [2].

Leki przeciwpadaczkowe możemy podzielić na dwie kategorie - grupę leków podstawowych oraz nowej generacji [2].

**Produkt leczniczy Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) należy do leków przeciwpadaczkowych nowej generacji** [2].

Mechanizm działania lewetyracetamu nie został do końca poznany. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji.

Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie jonów wapnia ( $Ca^{2+}$ ) w neuronach, częściowo hamując prądy wapniowe typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów wapnia ( $Ca^{2+}$ ) zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę [51]. Produkt leczniczy Vetira® (lewetyracetam) w postaci roztworu doustnego został dopuszczony do obrotu na terenie Polski w 2012 roku [51].

**Polskie grono ekspertów rekomenduje stosowanie lewetyracetamu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia** [14].

Podejście to jest zgodne z zaleceniami *Epileptic Society* [46] oraz w części zgodne ze stanowiskiem NICE ze stycznia 2012 roku, w którym zaleca się stosowanie lewetyracetamu w terapii I rzutu napadów częściowych, jednak dopiero po stwierdzeniu niepowodzenia leczenia karbamazepiną lub lamotryginą [25].

Do tej pory (stan na: 22.03.2013 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w analizowanym wskazaniu [84].

Na chwilę obecną (stan na: 22.03.2013 rok) **lewetyracetam (m.in. w formie roztworu doustnego) stosowany w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych otrzymał pozytywne rekomendacje: HAS [109] oraz SMC [112]**. SMC w swojej opinii uwzględnia jednak zastrzeżenie, iż lek powinien być stosowany jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lub wystąpienia nietolerancji na lek zastosowany w I rzucie [112]. Również agencja NICE zatwierdziła lewetyracetam jako lek rekomendowany w monoterapii napadów częściowych w momencie braku skuteczności leczenia przy użyciu karbamazepiny lub lamotryginy (nie podano dokładnie o jaką formę podania chodzi) [25]. Agencje: PBAC, IQWIG, AWMSG, SBU nie oceniały zasadności finansowania lewetyracetamu w tym wskazaniu, a CADTH nie wydała oficjalnej, rozstrzygającej decyzji w tej sprawie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam), stosowanego w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego powinna określić zakres i kierunki analityczne odpowiadające analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania roztworu doustnego lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu, a także określenie sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania w analizowanych wskazaniach (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania preparatów stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie zaleceń wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania lewetyracetamu (m.in. w postaci roztworu doustnego) oraz interwencji alternatywnych w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## 2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

### 2.1. Opis problemu zdrowotnego

Padaczka jest określeniem charakteryzującym wiele zespołów i jednostek chorobowych o różnym patomechanizmie [1]. Zaliczana jest do przewlekłych chorób związanych z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego [2]. Stanowi istotny problem społeczny z powodu między innymi szerokiego rozpowszechnienia [1], [7]. Padaczka występuje 1,1 - 1,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [11]. Padaczkę definiuje się jako przemijające, zsynchronizowane, niekontrolowane salwy nadmiernych wyładowań w obrębie neuronów, które prowadzą do powstania napadów padaczkowych. Należy zaznaczyć, iż napady te muszą powtarzać się spontanicznie, gdyż pojedynczego napadu nie można uznać za objaw padaczki [1]. Przyjęto, że wystąpienie dwóch napadów padaczkowych o nieznanym przyczynie w okresie 1-2 lat może oznaczać padaczkę [3].

**Powtarzające się napady padaczkowe są przyczyną wielu stanów zagrażających życiu lub wpływających na istotne ograniczenie jakości życia chorych, a do najpoważniejszych należy zaliczyć stan padaczkowy i nagłe zgony z powodu padaczki.** Źle kontrolowana padaczka znacząco pogarsza jakość życia chorych, wpływając negatywnie na samopoczucie fizyczne, ryzyko urazów i dysfunkcje neuropsychiczne [4]. Nie bez znaczenia pozostają także nieobecności w pracy lub szkole z powodu napadów, utrudnione kontakty społeczne, a często także konieczność stosowania politerapii. Powyższe czynniki wpływają na pogorszenie jakości życia chorych z padaczką [3].

### 2.2. Klasyfikacja padaczki

Klasyfikacja jest podstawą w ocenie wyników badań naukowych, klinicznych rozpoznań, leczenia oraz rokowania. Wraz z rosnącą wiedzą medyczną i rozwojem technik diagnostycznych niektóre nazwy stają się przestarzałe i niedokładne. Najlepszym przykładem są nazwy *petit mal* („mały napad”) i *grand mal* („duży napad”) [5]. Określenia te przed zastosowaniem badania EEG oznaczały jakkolwiek napad z małymi czy słabymi objawami czynności ruchowej – mały napad, w przeciwieństwie do *grand mal*, w którym wyraz zaburzeń ruchowych był silny. Obecnie nazwy te zastąpiono innymi terminami opartymi na znajomości zapisów EEG i objawów klinicznych [5].

#### 2.2.1. Klasyfikacja padaczek

W 1989 roku wprowadzono Międzynarodową Klasyfikację Padaczek i Zespołów Padaczkowych. Według tej klasyfikacji padaczki podzielono na 4 główne grupy: (1) związane z umiejscowieniem, (2) uogólnione, (3) padaczki o nieustalonym początku, (4) specjalne zespoły [5]. Pierwotnie każdy rodzaj

padaczki dzielony był dodatkowo pod względem czynników etiologicznych na 3 kategorie: (1) idiopatyczne, (2) objawowe, (3) skrytopochodne (kryptogenne) [1], [2], [5].

Wraz z rozwojem nauki w szczególności w zakresie badań genetycznych Specjalna Komisja do spraw Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej przedstawiła w 2009 roku nowy podział etiologiczny na: padaczkę uwarunkowaną genetycznie, padaczkę uwarunkowaną strukturalnie lub metabolicznie, padaczkę o nieznannej przyczynie [1], [6].

**Tabela 1. Podział padaczek pod względem czynników etiologicznych zaproponowany przez Specjalną Komisję ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej [1].**

Klasyfikacja padaczek	Padaczka o podłożu genetycznym	Padaczka o podłożu strukturalnym/metabolicznym	Padaczka o nieznannej przyczynie
<b>Definicja</b>	Stan, w którym istnieje udowodniony defekt genetyczny, a padaczka jest osiowym obrazem choroby. Do kategorii tej zaliczane są padaczki o wyraźnym tle rodzinnym nawet, gdy nie wykonano odpowiednich badań molekularnych potwierdzających specyficzną dla danego przypadku mutację.	Napady padaczkowe są wynikiem działania przyczyn zewnętrznych przy współistnieniu predyspozycji uwarunkowanych genetycznie. Ten rodzaj padaczek wiąże się znanymi, nabytymi czynnikami uszkodzającymi strukturę ośrodkowego układu nerwowego, co z kolei może prowadzić do innych zaburzeń neurologicznych. Do kategorii tej zaliczane są również zespoły chorobowe, które mogą mieć podłoże genetyczne jak np. stwardnienie guzowate, w którym padaczka jest objawem towarzyszącym innym złożonym zaburzeniom o charakterze układowym w odniesieniu do innych tkanek i narządów.	Stany, w których mimo zastosowanych dostępnych metod diagnostycznych nie można ustalić bezpośredniego czynnika etiologicznego i nie stwierdzono przesłanek do uwarunkowania genetycznego pochodzenia padaczki.

### 2.2.2. Klasyfikacja napadów padaczkowych

Zgodnie z propozycją Międzynarodowej Ligi Klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku wyróżnia się dwie duże kategorie napadów:

- **częściowe** – charakteryzuje je ogniskowy początek, zatem każdy rozpoczyna się w określonej grupie komórek nerwowych tworzących ogniska padaczkowe, których lokalizacja decyduje o postaci klinicznej napadu; ze względu na ocenę stanu świadomości w trakcie napadu częściowego można wyróżnić dwie kolejne podkategorie: napady częściowe proste – bez utraty świadomości oraz napady częściowe złożone – z zaburzeniami świadomości zależnymi od zakresu wyładowań padaczkowych [3],
- **uogólnione** – napady bez umiejscowionego początku czyli, w których nie da się dokładnie zlokalizować ogniska padaczkowego; w przypadku napadów uogólnionych wyróżniamy: napady z od początku uogólnionymi drgawkami, którym może towarzyszyć przygryzienie języka lub błony śluzowej policzka i/lub mimowolne oddanie moczu; napady te zawsze związane są z utratą świadomości, a czas ich trwania wynosi 1 do 3 minut, napady jedynie z utratą świadomości, są to napady trwające przeciętnie kilka bądź kilkanaście sekund [3].

Każda z tych kategorii dzieli się na dalsze podkategorie. Dodatkowo można wyróżnić trzecią kategorię napadów – **napady niesklasyfikowane** [2], [3], [5].

W tabeli poniżej przedstawiono pełną, opublikowaną w 1981 roku Propozycję Międzynarodowej Ligi Klasyfikacji Napadów Padaczkowych, która opiera się na typie klinicznym napadu oraz zapisie badania elektroencefalograficznego w czasie napadu i między napadami [2], [5].

**Tabela 2. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku [2], [5].**

Rodzaj napadów	Badania elektroencefalograficzne	
<b>I. Napady częściowe (rozpoczynające się ogniskowo)</b>		
<b>I. A. Napady częściowe proste</b>	1. Z objawami ruchowymi: a) ogniskowe ruchowe, b) Jacksonowskie, c) zwrotne, d) postawne, e) fonacyjne (wokalizacja lub zatrzymanie mowy).	Czynność napadowa ogniskowa lub jednostronna.
	2. Z zaburzeniami swoiście czuciowymi lub somatyczno-czuciowymi: a) somatyczno-czuciowe, b) wzrokowe, c) słuchowe, d) węchowe, e) smakowe, f) zawroty.	
	3. Z objawami autonomicznymi dolegliwości epigastryczne, błądź, pocenie się, zaczerwienienie, „gęsia skórka”, rozszerzenie źrenic.	
	4. Z zaburzeniami psychicznymi (zaburzenia wyższych czynności mózgu); te objawy rzadko występują bez zaburzeń świadomości i są częściej klasyfikowane, jako napady częściowe złożone: a) z zaburzeniami rozumienia mowy, b) z zaburzeniami dysmetycznymi, c) z objawami zaburzeń poznawczych (stan marzeniowy), d) z objawami afektywnymi (strach, złość), e) złudzenia (makropsje), f) omamy.	
<b>I. B. Napady częściowe złożone</b>	1. Początek częściowy prosty, po czym dołącza się zaburzenie świadomości: a) z cechami napadów częściowych (jak A 1–4) i dołączającymi się zaburzeniami świadomości, b) z automatyzmami.	Czynność napadowa ogniskowa lub obustronna.
	2. Z zaburzeniami świadomości od początku: a) tylko z zaburzeniami świadomości, b) z automatyzmami.	
<b>I. C. Napady częściowe rozwijające się w uogólnione</b>	1. Napady częściowe proste przechodzące w uogólnione. 2. Napady częściowe złożone przechodzące w uogólnione. 3. Napady częściowe proste przechodzące w złożone, a następnie w uogólnione.	Czynność napadowa uogólniona, poprzedzona wyładowaniami ogniskowymi lub obustronnymi.
<b>II. Napady uogólnione (drgawkowe lub niedrgawkowe)</b>		
<b>II. A.1. Napady nieświadomości typowe</b>	a) tylko z zaburzeniami świadomości, b) z łagodną składową kloniczną, c) ze składową atoniczną, d) ze składową toniczną, e) z automatyzmami, f) ze składową autonomiczną. Objawy (b–f) mogą być izolowane lub występować w zespołach.	Uogólnione wyładowania symetryczne, synchroniczne zespołów iglica-fala wolna 3 Hz.
<b>II.A.2. Napady nieświadomości nietypowe</b>	a) zmiany w napięciu mięśni są bardziej wyraźne niż w grupie napadów nieświadomości typowych, b) początek i/lub koniec napadu nie jest nagły.	Uogólnione wyładowania synchroniczne wariantów zespołów iglica-fala 1,5-2,0 Hz.
<b>II.B. Napady miokloniczne, zrywania miokloniczne (pojedyncze lub mnogie)</b>		Uogólnione wyładowania zespołu wieloiglica-fala 4-6 Hz.
<b>II.C. Napady kloniczne</b>		Uogólnione wyładowania zespołów wieloiglica-fala.
<b>II.D. Napady toniczne</b>		Uogólnione wyładowania wieloiglic.
<b>II.E. Napady toniczno-kloniczne</b>		Uogólnione wyładowania niskonapięciowych iglic lub zespołów wolna iglica-fala.
<b>II.F. Napady astatyczne</b>		Wyładowania wieloiglic o narastającej amplitudzie, a następnie rytmiczne wyładowania zespołów wieloiglica-fala.
<b>III. Napady niesklasyfikowane</b>		

W 2009 roku Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) przeprowadziła kolejną rewizję terminologii oraz klasyfikacji padaczki. Zaproponowano zmodyfikowaną i uproszczoną klasyfikację napadów padaczkowych, uznając równocześnie, że nie ma obecnie wystarczających podstaw, aby zaproponować nowy sposób organizacji klasyfikacji padaczek. W pracach nad uaktualnieniem klasyfikacji kierowano się nadrzędną zasadą zachowania jednoznaczności i prostoty, czego wyrazem było dążenie do stosowania definicji pojedynczych cech i unikanie łączenia różnych pojęć lub zjawisk [6].

**Tabela 3. Uaktualniona klasyfikacja napadów padaczkowych opracowanych przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) w 2009 roku [6].**

Napady ogniskowe	Napady uogólnione	Napady o nieznanym pochodzeniu
-	<b>napady nieświadomości</b> (typowe; nietypowe; ze szczególnymi cechami: miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek), <b>napady miokloniczne</b> (miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne), <b>napady toniczno-kloniczne</b> (w różnych zestawieniach składników tonicznego i klonicznego), <b>napady toniczne,</b> <b>napady atoniczne,</b> <b>napady kloniczne.</b>	<b>napady zgięciowe</b>

Napady, których nie można jednoznacznie przyporządkować do jednej z powyższych kategorii, należy traktować jako niesklasyfikowane do czasu, gdy dodatkowe dane umożliwią ich precyzyjne rozpoznanie; pojęcie "niesklasyfikowane" nie stanowi jednak odrębnej kategorii klasyfikacyjnej [6].

Dodatkowo Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) wprowadziła następujące zmiany w klasyfikacji napadów padaczkowych:

- usunięto kategorię napadów okresu noworodkowego, jako osobne rozpoznanie; napady padaczkowe u noworodków należy obecnie klasyfikować według nowego schematu wspólnego dla wszystkich grup wiekowych,
- zmieniono i uproszczono klasyfikację napadów nieświadomości; wprowadzono nowe kategorie "mioklonicznych napadów nieświadomości" oraz "mioklonii powiek",
- włączono do klasyfikacji "napady zgięciowe", stosując w języku angielskim nowe określenie *epileptic spasms* zamiast używanego wcześniej *infantile spasms* (ponieważ napady te mogą się ujawnić również po okresie niemowlęcym); ze względu na wątpliwości dotyczące charakteru napadów zgięciowych zaliczono je do napadów o nieznanym początku oczekując, że przyszłe dane naukowe pozwolą znaleźć dla nich właściwe miejsce w klasyfikacji,
- miokloniczne napady astatyczne określono obecnie jako "miokloniczne napady atoniczne" [6].

### 2.3. Etiologia oraz czynniki ryzyka padaczki

Pomimo intensywnych badań etiologia padaczki nie jest w pełni poznana. Napady padaczkowe mogą wynikać z wielu różnych przyczyn. Do czynników etiologicznych padaczki zalicza się:

- urazy okołoporodowe (np.: niedotlenienie, krwawienia około- i dokomorowe),
- infekcje ośrodkowego układu nerwowego (np.: zapalenia opon mózgowych o różnej etiologii),
- czynniki genetyczne (np.: mutacje dotyczące kanałów jonowych sodowych),

- urazy głowy,
- guzy mózgu (zarówno pierwotne, jak i przerzutowe),
- choroby naczyniowe mózgu (np.: udary mózgu, które w największym stopniu przyczyniają się do rozwoju schorzenia) [7].

Uważa się, że przyczynami występowania napadów padaczkowych mogą być również zaburzenia równowagi między szeroko rozumianymi układami pobudzającymi, a hamującymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Istotną rolę odgrywają procesy przebudowy neuronalnej, będące wypadkową procesów neuroplastycznych oraz skutków uszkodzeń neuronów, których przyczyną są napady drgawkowe [7], [10].

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze przyczyny występowania padaczki w zależności od wieku chorego oraz częstość występowania poszczególnych czynników etiologicznych u pacjentów powyżej 60 roku życia.

**Tabela 4. Najczęstsze czynniki etiologiczne padaczki w zależności od wieku chorego oraz częstość występowania poszczególnych czynników etiologicznych w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia [2], [8].**

Grupa wiekowa [2]	Czynniki etiologiczne [2]
Młodzież do 20 roku życia	uwarunkowania genetyczne, urazy mózgu
Dorośli do 60 roku życia	urazy mózgu, guzy mózgu (szczególnie wolno rosnące), malformacje naczyniowe
Dorośli powyżej 60 roku życia	choroby naczyniowe mózgu w tym udar mózgu, choroby zwyrodnieniowe (choroba zwyrodnieniowa mózgu), urazy mózgu, guzy mózgu
Czynniki etiologiczne w populacji dorosłych powyżej 60 roku życia [8]	Częstość występowania poszczególnych czynników etiologicznych [8]
Naczyniopochodne uszkodzenie mózgu	33%-42%
Choroba zwyrodnieniowa mózgu	10%-17%
Guz mózgu	10%-15%
Urazy głowy	5%
Zaburzenia metaboliczne i toksyczne	Brak danych liczbowych. Zebrane dane wskazują, iż padaczka wywołana czynnikami metabolicznymi lub toksycznymi w grupie pacjentów powyżej 60 roku życia występuje znacznie częściej niż w pozostałych grupach wiekowych.

W tabeli poniżej przedstawiono czynniki etiologiczne w zależności od klasyfikacji padaczek zgodnej z opracowaniami Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) z 2009 roku.

**Tabela 5. Klasyfikacja padaczek zgodna z opracowaniami Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) z 2009 roku, a czynniki etiologiczne [6].**

Rodzaje padaczek	Czynniki etiologiczne
Padaczka o podłożu genetycznym	defekt mózgu (pojedynczy lub złożony)*
Padaczka o podłożu metabolicznym/strukturalnym	określony stan/uraz strukturalny lub metaboliczny, zmiany nabyte, będące np. następstwem udaru, urazu lub zakażenia; choroby uwarunkowane genetycznie, które zgodnie z obecną wiedzą pośrednio prowadzą do rozwoju padaczki, jak np. stwardnienie guzowate lub malformacje rozwojowe kory mózgowej o podłożu genetycznym,
Padaczki o nieznanym przyczynie	defekt genetyczny, inny nieokreślony dotychczas stan patologiczny

\* Ustalenie defektu genetycznego, jako podstawowego czynnika etiologicznego nie wyklucza modyfikującego wpływu czynników środowiskowych na ekspresję choroby.

Do czynników ryzyka wpływającego na wystąpienie napadu padaczkowego u osób ze zdiagnozowaną padaczką zalicza się: infekcje (zwłaszcza przebiegające wraz z wymiotami lub biegunką, gdyż prowadzi to do obniżenia stężenia leków przeciwpadaczkowych w organizmie chorego), niesystematyczne leczenie, bodźce świetlne, pozbawienie snu, hiperwentylacja, stany zdenerwowania bądź znudzenia, alkohol, inne substancje chemiczne w tym leki [9].

## **2.4. Diagnostyka padaczki**

### **2.4.1. Informacje ogólne**

Rozpoznanie i odpowiednia klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych jest skomplikowane, a rodzaj napadu jest jednym z kryteriów stosowanych do określenia zespołu padaczkowego. Wyodrębnienie ich umożliwi większą precyzję rozpoznania poprzez większą liczbę informacji i co ważne, pozwala na postawienie rokowania, czego nie można uzyskać na podstawie klasyfikacji napadów. Do podstawowych narzędzi diagnostycznych w analizowanej jednostce chorobowej należą:

- wywiad (od pacjenta oraz jego rodziny lub opiekunów),
- badanie przedmiotowe oraz ocena stanu neurologicznego i psychicznego,
- badanie laboratoryjne i w wybranych przypadkach ocena płynu mózgowo-rdzeniowego,
- badanie elektroencefalograficzne (rutynowe badanie EEG ze standardowymi aktywacjami, ewentualnie badania rozszerzone – aktywacja deprivacją snu, wideo EEG lub 24-godzinne monitorowanie EEG metodą Holtera, a w przypadku różnicowania z zaburzeniami snu – badania polisomnograficzne),
- badanie neuroobrazujące (rezonans magnetyczny lub w przypadku braku możliwości – tomografia komputerowa),
- w wybranych przypadkach diagnostyka naczyniowa i kardiologiczna [2].

W przypadku, gdy dane wynikające z wywiadu są niepewne, zaleca się wstrzymanie rozpoznania do czasu wystąpienia następnych epizodów. Nieprawidłowa diagnoza jest bowiem bardziej szkodliwa niż opóźnione rozpoczęcie leczenia [18].

### **2.4.2. Diagnostyka różnicowa**

Najczęstszymi zaburzeniami napadowymi, które mogą przypominać lub zostać pomyłone z napadami padaczkowymi u dorosłych są: omdlenia, migrena (zwłaszcza z objawami porażenia), przemijające niedokrwienie mózgu, ruchy mimowolne, zaburzenia snu (dyssomie i parasomie), zaburzenia toksyczne i metaboliczne (np. tężyczka, hipoglikemia), zaburzenia psychiczne (stany dysocjacyjne, napady rzekomopadaczkowe) [2].

Różnicowanie typów napadów padaczkowych opiera się na wyodrębnieniu dwóch rodzajów ich cech. Pierwszy rodzaj to cechy sugerujące rozpoznanie zespołów z napadami pierwotnie uogólnionymi i zaliczamy do nich: początek w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym; prowokowanie przez deprywację snu lub alkohol; napady uogólnione toniczno-kloniczne lub zrywania miokloniczne wczesnie rano po przebudzeniu; krótkotrwałe napady nieświadomości; światłowrażliwość potwierdzona w badaniu elektroencefalograficznym; zapis EEG z uogólnionymi wyładowaniami 3 Hz iglicy-fali wolnej lub wieloiglic z falą wolną [1]. Druga grupa cech odpowiada za rozpoznanie zespołów z napadami ogniskowymi i są to: dane z wywiadu sugerujące podłoże organiczne; występowanie aury; napady częściowe ruchowe; automatyzmy [1].

## 2.5. Epidemiologia padaczki

### 2.5.1. Epidemiologia padaczki w Polsce

Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300 000 – 400 000 osób, co stanowi w przybliżeniu 1% całego społeczeństwa [1], [7], [11]. Według Raportu Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii liczba osób z padaczką ogółem to około 400 000 [85]. Dodatkowo 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się poniżej 16 roku życia [82].

**Tabela 6. Rozpowszechnienie padaczki w Polsce (na 1 000 osób) w zależności od płci na podstawie badania włączonego do opracowania [13].**

Kraj/ Źródło	Liczba badanych przypadków	Wiek pacjentów	Rozpowszechnienie [95% CI]		
			Obie płci	Mężczyźni	Kobiety
Polska <i>Zielinski, 1974</i>	33	Różny	7,8 [-]	-	-

Po uwzględnieniu danych dotyczących występowania jednego napadu padaczkowego w ciągu całego życia częstość występowania napadów padaczkowych wzrasta do 5% populacji ogólnej; w Polsce około 2 000 000 ludzi miało lub będzie miało jeden napad padaczkowy, który powinien zostać poddany diagnozie [11].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu [12], [85] współczynnik zapadalności na padaczkę w grupie osób powyżej 16 roku życia wynosi 60/100 000, zatem w skali roku choroba ta może zostać rozpoznana u 18 000 osób pochodzących z analizowanej populacji. Ocenia się, iż w Polsce chorobowość padaczki wynosi 6/1 000 populacji ogólnej, czyli około 231 000 osób, z których 145 000 – 180 000 (60 – 80%) cierpi na padaczkę z napadami częściowymi [12]. Zapadalność na padaczkę wynosi 40 – 50/100 000/rok, a wskaźnik zapadalności na padaczkę z napadami częściowymi jest równy 30 – 40/100 000/rok, co stanowi 11 500 do 15 500 osób w Polsce [12]. Na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w opracowaniu [12] wynika, również iż 70% wszystkich



zdiagnozowanych rocznie w Polsce padaczek to padaczki z napadami częściowymi lub częściowymi wtórnie uogólnionymi.

## 2.5.2. Epidemiologia padaczki na świecie

Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób [7], [15], [16]. W Europie schorzenie to dotyczy 6 milionów osób [17]. Średnie rozpowszechnienie padaczki (na 1 000 osób) w Europie bez względu na wiek pacjentów wynosi 5,2 [95% CI: 3,3; 7,8], dla pacjentów dorosłych 5,5 [95% CI: 5,3; 6,3], a w przypadku dzieci 4,1 [95% CI: 3,5; 5,1] [13]. Warto również podkreślić, że w niektórych krajach europejskich padaczka nie jest rozpoznawana jako zaburzenie neurologiczne, przez co do 40% pacjentów chorujących na to schorzenie może nie być leczonych [16].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie rozpowszechnienia padaczki na terenie Rosji w populacji  $\geq 14$  roku życia, opracowane na podstawie pierwszej anglojęzycznej analizy epidemiologii padaczki w tym rejonie [19].

**Tabela 7. Rozpowszechnienie padaczki w Rosji (na 1 000 osób) w zależności od płci oraz regionu (część wschodnia i zachodnia) [19].**

Region	Rozpowszechnienie [95% CI]		
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Rosja – ogółem	3,40 [3,26; 3,55]	4,50 [4,25; 4,76]	2,52 (2,35; 2,69)
Rosja – część wschodnia	2,82 [2,64; 3,01]	3,91 [3,58; 4,26]	1,94 (1,75; 2,16)
Rosja – część zachodnia	4,12 [3,88; 4,36]	5,27 [4,87; 5,70]	3,21 (2,93; 3,51)

Wskaźnik zachorowalności na padaczkę ogółem wynosi około 50/100 000 na rok (przedział 40-70/100 000 na rok) w krajach uprzemysłowionych oraz jak podkreśla Autor opracowania [21], większe ryzyko zachorowania występuje w przypadku osób pozbawionych odpowiednich środków społeczno-ekonomicznych. U osób po 65 roku życia wskaźnik zachorowalności na padaczkę jest największy i wynosi według Hausera 1,5% [22]. Biorąc jednak pod uwagę wystąpienie co najmniej jednego napadu padaczkowego w ciągu całego życia, włączając napady drgawek gorączkowych, wskaźnik ryzyka dla populacji szacuje się na 6-8% [3].

Częstość występowania napadów jest uzależniona od wielu czynników, w tym także od wieku. Największą zachorowalność na padaczkę obserwuje się u dzieci [7] oraz u osób starszych w wieku powyżej 65 lat w związku ze starzeniem się społeczeństwa [8], [22]. Rozpowszechnienie padaczki u osób starszych może być jeszcze większe niż wynika to z oficjalnych statystyk, ponieważ — jak wskazują obserwacje kliniczne — częstość napadów, zwłaszcza częściowych złożonych, jest prawdopodobnie zaniżana ze względu na niewłaściwą interpretację objawów. Te obserwacje mają istotne znaczenie kliniczne, ponieważ napady częściowe złożone są najczęstszym typem napadów u osób starszych. Ogółem u 48–52% osób powyżej 60 roku życia występują napady częściowe złożone, u 13–19% — częściowe proste, u 17–20% — uogólnione, a u 6–10% — nieokreślone [8].

Na podstawie danych opublikowanych w 2012 roku częstość występowania padaczki wśród beneficjentów amerykańskiego *Medicare* będących w wieku 65 lat i więcej wynosiła średnio 282 661 zidentyfikowanych przypadków w latach 2001-2005 oraz średnio 62 182 nowych przypadków w latach 2003-2005. Średni roczny wskaźnik częstości występowania oraz zapadalności na padaczkę wyniósł w analizowanej populacji odpowiednio: 10,8/1 000 oraz 2,4 / 1 000 osób. Ogółem w porównaniu z beneficjentami rasy białej (częstość występowania: 10,2/ 1 000 osób; zapadalność: 2,3/ 1 000 osób) wyższe wskaźniki dotyczące padaczki uzyskano w przypadku beneficjentów rasy czarnej (częstość występowania: 18,7/ 1 000 osób; zapadalność: 4,1/ 1 000 osób), z kolei niższe w przypadku osób rasy azjatyckiej (częstość występowania: 5,5/ 1 000 osób; zapadalność: 1,6/ 1 000 osób) oraz rdzennych Amerykanów (częstość występowania: 7,7/ 1 000 osób; zapadalność: 1,1/ 1 000 osób). Ponadto, częstość występowania padaczki była nieco wyższa w przypadku kobiet niż mężczyzn oraz wzrastała wraz z wiekiem (niezależnie od płci oraz rasy) [20].

Na podstawie danych pochodzących z opracowania [23] szacuje się, iż w Szkocji żyje około 20 000 – 40 000 ludzi z aktywną padaczką, dodatkowo w kraju tym diagnozuje się co roku około 2 000 do 3 500 nowych przypadków choroby. Dane z 2003 roku wskazują, iż w kraju tym na padaczkę cierpi około 5 000 – 7 000 dzieci i ludzi młodych. W 2003 w Szkocji odnotowano również 830 nowych przypadków wystąpienia padaczki w grupie dzieci i ludzi młodych [24]. W Anglii padaczkę zdiagnozowano u około 362 000 – 415 000 osób. Wskaźnik zapadalności w Wielkiej Brytanii szacowany jest na 50/100 000/rok, natomiast chorobowość utrzymuje się na poziomie 5 – 10/1 000 przypadków [25].

Zgodnie z danymi ze stycznia 2011 roku w Kanadzie około 250 000 osób doświadczyło napadów padaczkowych [26].

## **2.6. Schorzenia towarzyszące padaczce oraz jakość życia chorych na padaczkę**

Zaburzenia psychiczne występujące w okresie międzynapadowym są najczęstszym problemem chorych na padaczkę. Ze względu na różnorodność objawów trudno je zdiagnozować, a ich rozpowszechnienie powoduje, że należy je traktować jako poważny problem społeczny. Do zaburzeń psychicznych międzynapadowych należą: depresja (około 50% chorych), zaburzenia lękowe (16% pacjentów), zespół otępienny (20-30% chorych), psychozy międzynapadowe (10-30% pacjentów). Oprócz zaburzeń międzynapadowych występuje również szereg zaburzeń psychicznych śródnapadowych, z których najczęstszym jest lęk oraz niepokój, niepewność, uczucie przyjemności, rzadziej rozkosz lub rozpacz, obniżenie nastroju, drażliwość. Do najczęstszych zaburzeń śródnapadowych poznawczych i postrzegania należą omamy [33].

Czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych, oprócz samej padaczki, są: politerapia, przekraczanie stężeń terapeutycznych stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz przyjmowanie przez chorego niektórych leków np. fenytoiny, barbituranów oraz benzodiazepin, lekooporność, izolacja społeczna [33].

Zaburzenia psychiczne, które często towarzyszą padaczce, jak i sama padaczka, mają negatywny wpływ również na jakość życia pacjentów. Choroby przewlekłe, takie jak padaczka, obniżają sprawność fizyczną i umysłową chorego, pogarszając jego funkcjonowanie w społeczeństwie. W przypadku padaczki napady występują w sposób niestały i nieprzewidywalny, zaburzając wszystkie dziedziny życia. Lęk przed niespodziewanym napadem dodatkowo ogranicza aktywność chorych i często uniemożliwia kontynuowanie pracy zawodowej [34], [35].

W badaniu dotyczącym jakości życia pacjentów z padaczką, obejmującym 244 chorych, 57% z nich twierdziło, że napady istotnie ograniczyły ich aktywność i życie towarzyskie, a uczucie lęku, że napad wystąpi w miejscu publicznym 77% z badanych uznało również za istotny czynnik pogarszający ich jakość życia [34]. W innym badaniu dotyczącym jakości życia pacjentów z padaczką, obejmującym 50 dorosłych chorych, 72% badanych oceniło swój stan zdrowia jako dobry, ale 82% osób jakość życia określiło jako średnią, 10% jako dobrą i 8% jako złą. Prawie połowa badanych (około 48%) odczuwała stres związany z chorobą. Padaczka powodowała zaburzenia w funkcjach poznawczych chorego — w odniesieniu do koncentracji (78%) i zapamiętywania (59%). Około 86% badanych nie miało prawa jazdy, 24% osób uważało, że padaczka przeszkadza im w pracy zawodowej, a 58% chorych twierdziło, że padaczka często i bardzo często ograniczała ich niezależność. Padaczka była również czynnikiem, który determinował życie towarzyskie, ponieważ choroba ograniczała zawieranie nowych znajomości w opinii 22% badanych. Ponadto, w sumie 30% badanych uważało się za gorszych z powodu choroby. Podobnie, jak w poprzednim badaniu, 64% chorych twierdziło, że padaczka źle lub bardzo źle wpływa na ich codzienne życie [35].

## **2.7. Rokowanie w padaczce**

Celem leczenia padaczki jest kontrola napadów padaczkowych (tj. redukcja częstości napadów) przy jak najlepszym profilu bezpieczeństwa. Padaczka jest schorzeniem heterogennym o wielu odmianach, co wpływa na wybór leku [7], a skuteczność leczenia farmakologicznego zależy od: klinicznej postaci padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu i czasu trwania padaczki [36].

Czynnikami ryzyka, które wpływają również na wyniki zdrowotne populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych na padaczkę (konieczność zmiany lub modyfikacji schematu leczenia niezależnie od stosowanych leków) są: liczba stosowanych leków (pacjenta poddawanego politerapii cechuje wyższe

ryzyko konieczności modyfikacji schematu leczenia niż pacjenta poddanego monoterapii), wcześniejsza zmiana stosowanego leku redukująca ryzyko ponownej modyfikacji schematu leczenia, wystąpienie napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 90 dni zwiększające ryzyko konieczności modyfikacji schematu leczenia, długość okresu od zdiagnozowania padaczki (im dłuższy tym mniejsze ryzyko konieczności zmiany schematu leczenia), wiek chorego (wiek pacjenta powyżej 65 roku życia cechuje mniejsze ryzyko konieczności zmiany terapii niż osoby młodsze), płeć (kobiety cechuje wyższe ryzyko konieczności zmiany terapii niż mężczyźni), niektóre choroby współistniejące powstałe w ciągu roku od rozpoznania padaczki (obecność złamań, migrenowego bólu głowy zwiększa przyszłe ryzyko konieczności zmiany schematu leczenia) [37].

Całkowitą kontrolę napadów padaczkowych udaje się uzyskać u 70–80% chorych [1], [16], [38] w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leku [1], [38]. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej, największa w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania. Zgon może być związany bezpośrednio z napadami lub stanem padaczkowym (10%), wypadkami w czasie napadu (5%) lub samobójstwami (7-22%); w ponad 10% przypadków zgon występuje nagle, jest niespodziewany i pozostaje niewyjaśniony [82].

Różne kategorie etiologiczne wykazują ścisły związek z poszczególnymi zespołami padaczkowymi oraz z długoterminowym rokowaniem. Istnieją 4 główne kategorie rokownicze: 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; padaczki farmakowrażliwe (30%), na przykład większość zespołów z napadami nieświadomości, w których 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; padaczki farmakozależne (20%), na przykład młodzieńcza padaczka miokloniczna oraz padaczki częściowe skrytopochodne i objawowe, w których uzyskuje się kontrolę napadów pod wpływem leczenia, ale spontaniczna remisja jest mało prawdopodobna; padaczki lekooporne (13–17%) cechujące się złym rokowaniem [1].

Obecnie chorzy z niepowodzeniem w leczeniu przechodzą wiele prób stosowania kolejnych leków przeciwpadaczkowych, zazwyczaj bez znaczącej redukcji napadów. Niepowodzenie 2 kolejnych terapii w niewielkim stopniu zwiększa szanse na remisję, nawet gdy kolejne leki posiadają odmienne mechanizmy hamowania aktywności padaczkowej. Uważa się, że reakcja na początkowe leczenie należy do najważniejszych czynników prognostycznych lekooporności [39].

## 2.8. Leczenie padaczki

### 2.8.1. Informacje ogólne

Obecnie lekarze dysponują lepszymi możliwościami terapeutycznymi niż kilkadziesiąt lat temu, mając większe możliwości wyboru leków, w tym grupę leków przeciwpadaczkowych nowej generacji o bardzo dobrej tolerancji. Paradoksalnie, możliwości te pogłębiają konserwatywną postawę większości lekarzy odnośnie stosowania kolejnych (nowszych) form terapii u pacjentów, którzy już wkrótce po rozpoznaniu padaczki powinni być kierowani do terapii inwazyjnych [40].

Celem leczenia pacjenta z padaczką jest stłumienie napadów lub w przypadku ciężkiej padaczki, znaczne zmniejszenie częstotliwości napadów [22]. Farmakoterapia stanowi podstawowy, jakkolwiek nie jedyny, aspekt postępowania leczniczego w padaczce, jednak żaden ze stosowanych dotychczas leków przeciwpadaczkowych nie ma zdolności hamowania procesu epileptogenezy. Dodatkowo, terapia za pomocą leków przeciwpadaczkowych powinna być zindywidualizowana, z uwzględnieniem: rodzaju napadów, zespołu epileptycznego, stosowanych leków, współistniejących schorzeń, trybu życia oraz wyboru pacjenta, jego rodziny i/lub lekarza. Leczenie farmakologiczne powinno stanowić część całościowej terapii, na którą powinny się składać również, w zależności od indywidualnych potrzeb każdego pacjenta, opieka psychologiczna, psychiatryczna, rehabilitacja oraz pomoc socjalna [2].

Terapie farmakologiczną rozpoczyna się w momencie wystąpienia u pacjenta co najmniej dwóch udokumentowanych napadów padaczkowych. W przypadku sytuacji, kiedy napady padaczkowe występują rzadko np. jeden na kilka lat, wprowadzenie leczenia rozpatruje się indywidualnie [2]. Istnieją jednak pewne wyjątki takie jak: zespoły padaczkowe z dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu napadu np. w przypadku młodzieńczych padaczek idiopatycznych, obecność zmian/y organicznej/yh mózgu, postępujące schorzenia neurologiczne, liczne wyładowania napadowe w badaniu elektroencefalograficznym, szczególnie iglic i zespołów iglica-fala wolna, w których rozpoczęcie terapii wprowadza się po wystąpieniu pierwszego napadu padaczkowego [2].

Wprowadzenie odpowiedniego leku do terapii uzależnione jest w głównej mierze od rodzaju napadu i padaczki. Leczenie rozpoczyna się od wprowadzenia jednego leku przeciwpadaczkowego (monoterapia I). Początkowo lek przyjmuje się w mniejszych dawkach, które stopniowo wzrastają do wartości docelowej/pełnej. Działanie to ma na celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych związanych z nagłym przyjęciem znacznej ilości substancji chemicznej do organizmu. Istnieje jednak grupa leków umożliwiających szybkie podanie bez wystąpienia działań niepożądanych. W momencie braku satysfakcjonujących wyników terapii lek może zostać stopniowo wymieniony na inny (monoterapia II). Pełne odstawienie leku pierwszego następuje w momencie przyjęcia pełnej dawki

leku drugiego [2], [36]. Dalsze niepowodzenie leczenia skutkuje wprowadzeniem terapii skojarzonej (politerapii), w której zaleca się połączenie dwóch leków przeciwpadaczkowych. Ze względu na możliwość interakcji i nasilenia działań niepożądanych nie zaleca się stosować jednocześnie więcej niż trzech różnych leków przeciwpadaczkowych [2].

U około 30% pacjentów pomimo włączenia leczenia nadal utrzymują się napady padaczkowe. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów [36]. U pozostałych można podejrzewać trudną do leczenia padaczkę lekooporną. Uważa się, że kolejny lek zastosowany wskutek niepowodzeń wcześniejszego leczenia powinien mieć inny mechanizm działania. Podobnie, za korzystniejsze uznaje się łączenie ze sobą leków o różnych mechanizmach działania [39].

Leki przeciwpadaczkowe można odstawić w momencie, gdy u pacjenta stwierdzono 2-3-letni okres, w którym nie stwierdzono żadnego napadu. W przypadku nawrotu czas ten wydłuża się do 5 lat od ostatniego napadu. Lek wycofywany jest stopniowo, co trwa zwykle 6-12 miesięcy. W okresie tym konieczne jest systematyczne wykonywanie kontrolnych badań elektroencefalograficznych [2]. W przypadku zdiagnozowania młodzieńczej padaczki mioklonicznej z napadami toniczno-klonicznymi i padaczki z napadami toniczno-klonicznymi odstawienie leków przeciwpadaczkowych jest niemożliwe, ze względu na fakt, iż ryzyko wystąpienia kolejnych napadów jest równe 90% - 100% [2].

Leki stosowane oraz zalecane w farmakoterapii padaczki (przez polskich i światowych ekspertów klinicznych) zostały omówione w rozdziale 2.9. niniejszego opracowania.

### 2.8.2. Leki z grupy podstawowej

Do grupy leków podstawowych zaliczmy: karbamazepinę, kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, fenobarbital, fenytoinę, prymidon, etosuksymid, klonazepam, klobazam czy diazepam. Grupę leków podstawowych dzieli się na: leki podstawowe I, leki podstawowe II [2], [7].

Tabela 8. Podział leków podstawowych w zależności od skuteczności w różnych napadach padaczkowych [2].

Rodzaj napadów padaczkowych	Leki podstawowe I	Leki podstawowe II
Napady częściowe proste i złożone, także z wtórnym uogólnieniem	Karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina	Klonazepam, klobazam, fenobarbital, prymidon
Napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	Kwas walproinowy, fenytoina	Klonazepam, fenobarbital, prymidon
Napady nieświadomości	Kwas walproinowy, etosuksymid	Klonazepam, klobazam, fenobarbital, prymidon
Napady miokloniczne	Kwas walproinowy	Klonazepam, klobazam, fenobarbital, etosuksymid, prymidon

Mechanizm działania leków zaliczanych do grupy podstawowej nie został do końca poznany [52], [53], [54], [65]. Przypuszcza się, że leki mogą mieć jeden z poniższych mechanizmów działania:

- zapobiegają powtarzającym się wyładowaniom potencjałów zależnych od działania sodu w neuronach, które uległy depolaryzacji zależnej od zużycia oraz napięcia blokady kanałów sodowych [52], [53], [61],
- hamują metabolizm kwasu gamma-aminomasłowego poprzez działanie na jego dalszą syntezę lub metabolizm [54], [55], [56], [57],
- zmieniają czułość receptora GABA-ergicznego przez co zwiększają jego powinowactwo do kwasu gamma-aminomasłowego pełniącego rolę neuroprzekaźnika hamującego [59], [60], [63], [66].

Przy wyborze leków zaliczanych do grupy podstawowej należy zwrócić szczególną uwagę na możliwe działanie nasilające napady padaczkowe. W poniższej tabeli zestawiono leki w zależności od rodzajów napadów, które mogą wywołać, bądź nasilić oraz w zależności od częstości ich stosowania [2].

**Tabela 9. Podział leków podstawowych w zależności od napadów padaczkowych, które mogą nasilać oraz w zależności od częstości stosowania [2].**

Rodzaj napadów padaczkowych	Leki zaliczane do grupy podstawowej nasilające poszczególne napady
Napady miokloniczne	karbamazepina, klonazepam, klobazam, fenytoina
Napady nieświadomości	karbamazepina, fenytoina, fenobarbital
Napady toniczne	klobazam, klonazepam
Rodzaj napadów padaczkowych	Leki zaliczane do grupy podstawowej nasilające poszczególne napady
Leki stosowane 1-2 razy na dobę	preparaty o przedłużonym działaniu zawierające walproinian i karbamazepinę
Leki stosowane częściej niż 2 razy na dobę	klonazepam, klobazam, etosuksymid

### 2.8.1.3. Nowe leki przeciwpadaczkowe

Do leków nowej generacji zaliczamy między innymi: **lewetyracetam**, gabapentynę, lamotryginę, okskarbazepinę, topiramę, tiagabinę, wigabartrynę, pregabalinę, retygabinę oraz lakomazmid.

Obecnie lek nowej generacji jest dodawany zwykle do leku podstawowego w celu uzyskania bardziej racjonalnej politerapii. Taka koncepcja jest oparta na teoretycznej możliwości osiągnięcia lepszej kontroli napadów poprzez kombinację dwóch lub więcej leków, bez nasilenia objawów toksycznych, które często występowały przy łączeniu leków starszej generacji [36] i jest to określane jako synergizm.

**Tabela 10. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych [7], [51], [68], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [79], [81].**

Nazwa leku	Mechanizm działania	Potencjalne zastosowanie w zależności od rodzaju napadów
Lewetyracetam	nieznany, prawdopodobnie hamowanie kanałów $Ca^{2+}$	częściowe, wtórnie uogólnione, miokloniczne, nieświadomości
Lamotrygina	blokowanie kanałów $Na^{+}$ , blokowanie kanałów $Ca^{2+}$ , hamowanie uwalniania synaptycznego aminokwasów pobudzających (glutaminian, asparaginian)*	częściowe, toniczno-kloniczne, miokloniczne, nieświadomości, zespół Lennox-Gastauta
Okskarbazepina	blokowanie kanałów $Na^{+}$ , blokowanie kanałów $Ca^{2+}$	częściowe, toniczno-kloniczne

Nazwa leku	Mechanizm działania	Potencjalne zastosowanie w zależności od rodzaju napadów
<b>Tiagabina</b>	hamuje wychwyt zwrotny GABA*	częściowe
<b>Wigabatryna</b>	hamowanie aminotransferazy GABA*	częściowe, toniczno-kloniczne, zespół Westa
<b>Topiramát</b>	blokowanie kanałów Na <sup>+</sup> *, aktywacja receptorów GABA <sub>A</sub> *, blokowanie receptorów glutaminianergicznych typu AMPA i kainowych*, hamowanie anhidrazy węglanowej	częściowe, toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, miokloniczne
<b>Gabapentyna</b>	blokowanie kanałów Ca <sup>2+</sup> *, zwiększenie synaptycznego uwalniania GABA*	częściowe
<b>Retygabina</b>	utrzymywanie otwartych kanałów K <sup>+</sup> * wzmocnienie hamowania GABA-zależnego	częściowe, wtórnie uogólnione

Podobnie jak leki z grupy podstawowej i leki nowej generacji mogą powodować nasilenia niektórych napadów padaczkowych. W poniższej tabeli zestawiono leki w zależności od rodzaju napadu jaki dany lek nasila, a także podział leków nowej generacji w zależności od częstości ich stosowania.

**Tabela 11. Podział leków podstawowych w zależności od napadów padaczkowych, które mogą nasilać oraz podział leków podstawowych w zależności od częstości stosowania [2].**

Rodzaj napadów padaczkowych	Leki zaliczane do grupy podstawowej nasilające poszczególne napady
<b>Napady miokloniczne</b>	gabapentyna, lamotrygina, pregabalina, wigabatryna
<b>Napady nieświadomości</b>	tiagabina, gabapentyna
Rodzaj napadów padaczkowych	Leki zaliczane do grupy podstawowej nasilające poszczególne napady
<b>Leki stosowane 1-2 razy na dobę</b>	lamotrygina, okskarbazepina, wigabatryna, lewetyracetam, pregabalina, topiramát
<b>Leki stosowane częściej niż 2 razy na dobę</b>	tiagabina, gabapentyna

W charakterystyce leków nowej generacji warto zaznaczyć, iż leki te mają (poza korzystnymi właściwościami farmakologicznymi) lepszy profil bezpieczeństwa, ale ich skuteczność nie jest istotnie większa od leków klasycznych [7]. Prawdopodobnie z tego względu około 30% pacjentów nadal pozostaje opornych na działanie dostępnych leków przeciwpadaczkowych [16], [77], [78], [79]. Dobra tolerancja leku stanowi jednak bardzo istotny wyznacznik skutecznej farmakoterapii padaczki, a jak dowodzą wyniki badań przeprowadzonych u chorych z padaczką nowo zdiagnozowaną, niepowodzenia w leczeniu częściej są następstwem odstawienia leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych, aniżeli z racji jego małej skuteczności [7]. Dotychczasowe obserwacje kliniczne dotyczące tolerancji leczenia nowymi preparatami wskazują, że bezpieczeństwo ich stosowania jest w obrębie całej grupy podobne, jakkolwiek profil działań niepożądanych może się nieco różnić [80].

## 2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów leczenia padaczki wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Oparte są one o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków i dotyczą skuteczności leczenia padaczki w zależności od jej postaci, wieku i płci pacjentów, z uwzględnieniem działań niepożądanych oraz interakcji farmakokinetycznych. Należy jednak podkreślić, że brak zalecenia w standardach stosowania przyjętych klinicznie sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności, a wskazuje jedynie, że ich skuteczność nie została dotychczas oceniona [38]. Standardy i rekomendacje, w części dotyczącej leczenia padaczki u dorosłych, pomocne są w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia, zmianie



stosowanych leków, odstawieniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia padaczki w szczególnych sytuacjach (np. ciąża, osoby w starszym wieku) [115]. Stanowią one również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w innych krajach, w tym również w Polsce. Autorzy wszystkich zaleceń praktyki klinicznej podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych standaryzowanych badań, dających podstawę do opracowania wytycznych opartych na dowodach w przypadku specjalnych grup populacyjnych m.in. u kobiet w wieku rozrodczym, u osób z trudnościami w uczeniu się i u osób starszych.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w padaczce.

Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia padaczki (analizowane wskazanie).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane interwencje
				Monoterapia nowozdiagnozowana padaczka
[14]	Polska	Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE)	2011	<b>Leki podstawowe:</b> Karbamazepina, walproinian <b>Leki nowej generacji:</b> Lamotrygina, okskarbazepina, <i>lewetyracetam</i>
[12], [85]		Opinia ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych	2012	<b>Leki podstawowe:</b> karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina - rzadko stosowana u dorosłych <sup>^</sup> <u>w ilościach marginalnych stosowane są:</u> klonazepam, klobazam, fenobarbital <b>Leki nowej generacji:</b> lamotrygina, okskarbazepina, topiramát, <i>lewetyracetam</i>
[25]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2012	<b>Leki podstawowe:</b> Karbamazepina, walproinian sodu* <b>Leki nowej generacji:</b> Lamotrygina, okskarbazepina*, <i>lewetyracetam</i> *
[23], [24]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2007	<b>Dorośli</b> <b>Leki podstawowe:</b> karbamazepina, walproinian sodu <b>Leki nowej generacji:</b> lamotrygina, okskarbazepina
[46]	Stany Zjednoczone	Epileptic Society	2011	<b>Leki podstawowe:</b> karbamazepina <b>Leki nowej generacji:</b> lamotrygina, okskarbazepina, <i>lewetyracetam</i> ,
[47], [48]		American Academy of Neurology (ANN), American Epilepsy Society (AES)	2004	<b>Leki podstawowe:</b> karbamazepina, walproinian sodu, fenobarbital lub fenytoinę (w przypadku niezadawalających wyników leczenia) <b>Leki nowej generacji:</b> -
[49]	Międzynarodowe	International League Against Epilepsy (ILAE)	2006	<b>Leki podstawowe:</b> <u>Dorośli:</u> karbamazepina**, fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital <b>Leki nowej generacji:</b> <u>Dorośli:</u> gabapentyna**, lamotrygina**, okskarbazepina, topiramát, wigabatryna
[50]	Francja	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN), Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE)	2004	<b>Leki podstawowe:</b> Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital, <b>Leki nowej generacji:</b> lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, topiramát

\* Leki zalecane w przypadku nieskuteczności karbamazepiny lub lamotryginy. \*\* Leki zalecane w momencie wystąpienia braku skuteczności lub nietolerancji terapii opartej na walproianie sodu bądź etosuksymidzie. ^ Zwykle stosuje się karbamazepinę lub kwas walproinowy (można oszacować, że stosunek zastosowania obu leków jest jak 1:1; fenytoina stosowana jest w 5-10% przypadków) [12].

### 3. Analizowana populacja

Populację docelową w ramach niniejszej analizy, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej lewetyracetam w postaci roztworu doustnego (produkt leczniczy Vetira®) stanowią: pacjenci od 16 roku życia w nowo rozpoznanej padaczce z napadami częściowymi oraz częściowymi wtórnie uogólnionymi [51].

### 4. Technologia wnioskowana

Ocenianą technologię wnioskowaną stanowi podawanie produktu leczniczego Vetira®, roztwór doustny (lewetyracetam):

- jako **monoterapii** w leczeniu pacjentów od 16 roku życia w nowo rozpoznanej padaczce z napadami częściowymi oraz częściowymi wtórnie uogólnionymi.

Informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam; roztwór doustny) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>, roztwór doustny) stosowanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów w wieku od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką



## **5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej wnioskowanej technologii: lewetyracetam, roztwór doustny (produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>) stosowanej w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową oraz sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce (udział danego leku w rynku sprzedaży produktów leczniczych – na podstawie danych NFZ). Wybór komparatora jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [43] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [44], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.

### **5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>, roztwór doustny) stosowanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów wieku od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką**

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [43] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony analizowaną wnioskowaną technologią.

Analizowana wnioskowana technologia – lewetyracetam w formie roztworu doustnego (produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>) zaliczany jest do grupy leków nowej generacji [2]. Na dzień dzisiejszy (stan na: 22.03.2013) z leków nowej generacji (lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, topiramát, tiagabina, pregabalina, lakozamid czy wigabatryna) tylko lewetyryacetam (w postaci tabletek, m.in. produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>) oraz lamotrygina (w postaci tabletek oraz tabletek do sporządzania zawiesiny/ rozgryzania i żucia) są refundowane ze środków publicznych w Polsce w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką [124]. Z kolei lekami podstawowymi obecnie podlegającymi refundacji ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu padaczka są: karbamazepina (tabletki o standardowym i przedłużonym uwalnianiu; zawiesina doustna), walproinian sodu (tabletki, kapsułki o standardowym uwalnianiu; tabletki, kapsułki minisaszetki o przedłużonym uwalnianiu; syrop/ roztwór doustny); kwas walproinowy (kapsułki miękkie o standardowym uwalnianiu), kwas

walproinowy i walproinian sodu (tabletki oraz granulat o przedłużonym uwalnianiu), walproinian magnezu (tabletki), klonazepam (tabletki), fenobarbital (czopki, tabletki), fenytoina (tabletki), etosuksymid (kapsułki), diazepam (roztwór oraz mikrowlewka doodbytnicza, zawiesina doustna), primidon (tabletki) [124].

W tabeli 12. (rozdział 2.9.) zestawiono leki zalecane przez polskich i światowych ekspertów klinicznych (wytyczne praktyki klinicznej) do stosowania we wskazaniu - monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

W tabeli poniżej zestawiono informacje na temat: mechanizmu działania, zarejestrowanych wskazań, populacji docelowej, w której zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym stosuje się daną substancję, sposobu oraz dostępnej formy podania, jak również przeciwwskazań dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką, wyszczególnionych na podstawie informacji dotyczących refundacji [124]. Podejście to jest zgodne z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [43] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [44]. W tabeli nie uwzględniono jako potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) substancji pochodzących z grupy leków nowej generacji tj. gabapentyny, okskarbazepiny, topiramatu, tiagabiny, pregabaliny, lakozamidu czy wigabatryny ze względu na brak ich refundacji ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu [124]. Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [44]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.

5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>, roztwór doustny) stosowanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów w wieku od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką



**Tabela 13. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych leków przeciwpadaczkowych wybranych wstępnie na komparatory dla lewetyracetamu (Vetira<sup>®</sup>, roztwór doustny): lamotrygina (Lamitrin S<sup>®</sup> [68]), karbamazepina o standardowym i przedłużonym uwalnianiu (Tegretoł<sup>®</sup> [52], [53]; Amizepin PHH<sup>®</sup> [121]), kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu (Convulex<sup>®</sup> [54]), walproinian sodu o standardowym i przedłużonym uwalnianiu (Orfiril<sup>®</sup> [55] oraz Orfiril long<sup>®</sup> [129]), kwas walproinowy i walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono<sup>®</sup> [56], [57]), walproinian magnezu (Dipromal<sup>®</sup> [58]), klonazepam (Clonazepamum<sup>®</sup> [59]), fenobarbital (Luminalum<sup>®</sup> [60], [66]), fenytoina (Phenytoinum WZF<sup>®</sup> [61]), etosuksymid (Petinimid<sup>®</sup> [62]), diazepam (Diazepam Desitin<sup>®</sup> [63], Relanium<sup>®</sup> [64]), primidon (Mizodin<sup>®</sup> [65]).**

Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania Forma podania podlegająca refundacji	Wskazania (zgodnie z rejestracją ChPL)	Przeciwwskazania
<b>Technologia wnioskowana</b>					
<b>Lewetyracetam (Vetira<sup>®</sup> [51]), roztwór doustny</b>	Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się być różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca <sup>2+</sup> w neuronach, częściowo hamując prąd Ca <sup>2+</sup> typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca <sup>2+</sup> zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę.	<b>Monoterapia: dorośli i młodzież od 16 roku życia</b> z nowo zdiagnozowaną padaczką <b>Terapia skojarzona (wspomagająca):</b> - dorośli dzieci i niemowlęta od 1 miesiąca życia z padaczką, - dorośli i młodzież od 12 roku życia z idiopatyczną padaczką uogólnioną lub z młodzieńczą padaczką miokloniczną.	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania:</b> tabletki powlekane (podlegają refundacji) / <b>roztwór doustny.</b>	<b>Monoterapia:</b> leczenie napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów po 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Terapia wspomagająca: - leczenie napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i niemowląt od 1 miesiąca życia z padaczką, - leczenie napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną, - leczenie napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z idiopatyczną padaczką uogólnioną.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - substancję czynną, - związki pochodne pirolidonów, - którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Potencjalny komparator (refundowana technologia opcjonalna) z grupy leków nowej generacji</b>					
<b>Lamotrygina (Lamitrin S<sup>®</sup> [68]), tabletki do sporządzania zawiesiny</b>	Lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutamianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.	<b>Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej,</b> dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat oraz dorośli w wieku 18 lat i powyżej.	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki, <b>tabletki do sporządzania zawiesiny / rozgryzania i żucia.</b>	Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej: - leczenie skojarzone lub <b>monoterapia napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych,</b> - napady związane z zespołem Lenoxa-Gastauta (w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia tego zespołu chorobowego). Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat: - leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym	<b>Nadwrażliwość na:</b> - substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania Forma podania podlegająca refundacji	Wskazania (zgodnie z rejestracją ChPL)	Przeciwwskazania
				napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta, - monoterapia w typowych napadach nieświadomości. Dorośli w wieku 18 lat i powyżej: - zaburzenia afektywne dwubiegunowe.	
<b>Potencjalne komparatory (refundowane technologie opcjonalne) z grupy leków podstawowych</b>					
<b>Karbamazepina (Tegretol® [52], [53]; Amizepin PHH® [121])</b>	Mechanizm karbamazepiny jest tylko częściowo poznany. Lek ten stymuluje błony komórek nerwowych w momencie wystąpienia nadpobudliwości. Hamuje powtarzalne wyładowania neuronów, zmniejsza również przebieżność synaptyczne bodźców pobudzających. Głównym mechanizmem działania leku jest zapobieganie powtarzającym się wyładowań potencjałów zależnych od działania sodu w komórkach nerwowych, które uległy depolaryzacji poprzez warunkowaną zużyciem i napięciem blokadę kanałów sodowych.	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli i dzieci nawet przed 4 rokiem życia.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania: zawiesina doustna</b> [52]/tabletki o standardowym i przedłużonym uwalnianiu (wszystkie podlegają refundacji).	<b>Monoterapia oraz terapia skojarzona:</b> leczenie napadów częściowych prostych [52], [53] oraz złożonych [52], [53], [121], napadów uogólnionych toniczno-klonicznych oraz napadów mieszanych [52], [53], [121]. Lek jest nieskuteczny w napadach nieświadomości ( <i>petit mal</i> ) oraz mioklonicznych [52], [53] Zespół maniakałny oraz zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej afektywnej (psychozy maniakałno-depresyjnej), Alkoholowy zespół abstynencji. Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (zarówno postaci typowej jak i nietypowej). Idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego [52], [53], [121].	<b>Nadwrażliwość na:</b> - karbamazepinę, - inny lek o podobnej budowie chemicznej, - którąkolwiek substancję pomocniczą. <b>Przeciwwskazana u:</b> - pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym, - pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego w wywiadzie, - pacjentów z porfirią wątrobową w wywiadzie, - pacjentów stosujących inhibitor monoaminooksydazy.
<b>Kwas walproinowy (Convulex® [54])</b>	Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania walproinianu jest hamowanie kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczylinie międzysynaptycznej. GABA, jako neuroprzebieżnik hamujący, zapobiega wyładowaniom pre- i	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli i dzieci o wadze powyżej 20 kg.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki miękkie o standardowym uwalnianiu	Leczenie napadów uogólnionych w postaci napadów mioklonicznych, toniczno klonicznych, atonicznych oraz napadów nieświadomości. Leczenie napadów ogniskowych prostych oraz z objawami złożonymi, ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox-Gastauta. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów opartych na licie i karbamazepinie.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - kwas walproinowy, - którąkolwiek substancję pomocniczą. <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjentów z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby, - pacjentów z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjentów z wywiadem rodzinnym wskazującym na ciężkie zapalenie wątroby, - pacjentów z porfirią.

5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira®, roztwór doustny) stosowanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów w wieku od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką



Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania Forma podania podlegająca refundacji	Wskazania (zgodnie z rejestracją ChPL)	Przeciwwskazania
	postsynaptyczne i hamuje w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej.				
<b>Walproinian sodu (Orfiril® [55], Orfiril long® [129])</b>	Walproinian sodu jest lekiem przeciwpadaczkowym niewykazującym podobieństwa strukturalnego do innych leków przeciwpadaczkowych. Działanie przeciwdrgawkowe kwasu walproinowego potwierdzono w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych i u ludzi. Przyjmuje się, że kwas walproinowy działa poprzez zwiększenie hamowania przewodnictwa w błonach komórek nerwowych za pośrednictwem GABA-zależnego efektu presynaptycznego i(lub) przez bezpośredni efekt postsynaptyczny na neuronalne kanały jonowe.	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Dzieci, młodzież, dorośli.	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> roztwór doustny/ tabletki, kapsułki o standardowym uwalnianiu/tabletki, kapsułki i minisaszetki o przedłużonym uwalnianiu.	Leczenie uogólnionych napadów padaczkowych w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych [55], [129]. Leczenie napadów częściowych i wtórnie uogólnionych [55], [129]. Leczenie skojarzone innych typów napadów (np.: częściowych prostych i złożonych, napadów wtórnie uogólnionych opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi) [129]. Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany; kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii [55], [129].	<b>Nadwrażliwość na:</b> - substancję czynną, - którąkolwiek substancją pomocniczą. <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjenci z chorobą wątroby obecnie lub w przeszłości i(lub) ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub trzustki, - pacjenci z chorobą wątroby w wywiadzie rodzinnym, - w przypadku śmierci rodzeństwa z powodu niewydolności wątroby w przebiegu leczenia walproinianem sodu, - porfirie [55], [129], - zaburzenia krzepnięcia [129].
<b>Kwas walproinowy i walproinian sodu (Depakine Chrono® [56], [57])</b>	Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania walproinianu jest hamowanie kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczeliny międzysynaptycznej. GABA, jako neuroprzebieg hamujący, zapobiega wyładowaniom pre- i postsynaptyczne i hamuje w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej.	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli i dzieci.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki/tabletki powlekane i granulat o przedłużonym uwalnianiu.	Leczenie napadów uogólnionych w postaci napadów mioklonicznych, toniczno-klonicznych, nieświadomości i atonicznych. Leczenie napadów częściowych prostych i złożonych, napadów częściowych wtórnie uogólnionych, napadów częściowych zaliczanych do zespołu Lennox-Gastaut. Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej w momencie nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania litu. kontynuacja leczenia u pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - walproinian sodu, - którąkolwiek substancją pomocniczą. <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjentów z ostrym i przewlekłym zapaleniem wątroby, - pacjentów z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjentów z wywiadem rodzinnym wskazującym na ciężkie zapalenie wątroby, - pacjentów z porfirią, - pacjentów stosujących jednocześnie meflochinę.



Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania Forma podania podlegająca refundacji	Wskazania (zgodnie z rejestracją ChPL)	Przeciwwskazania
<b>Walproinian magnezu (Dipromal® [58])</b>	Walproinian magnezu jest substancją o działaniu przeciwdrgawkowym, której mechanizm działania nie jest w pełni poznany. Najprawdopodobniej zwiększa on stężenie kwasu gamma-aminomasłowego w obrębie mózgu. Walproinian magnezu hamuje szerzenie się patologicznych wyładowań w obrębie mózgu nie wpływając bezpośrednio na czynność ogniska padaczkowego.	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania oraz specjalnych środków ostrożności: <b>dorośli, młodzież i dzieci.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki powlekane.	Leczenie padaczki o napadach pierwotnie uogólnionych ( <i>petit i grand mal</i> ), padaczek mioklonicznych, światłoczułych. Leczenie innych postaci padaczek, jako lek drugiego wyboru lub w połączeniu z innym lekiem (terapia skojarzona) z wyjątkiem fenobarbitalu.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - walproinian magnezu, - którąkolwiek substancję pomocniczą. <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjentów z porfirią, - pacjentów z chorobami wątroby (również w przeszłości lub w wywiadzie rodzinnym) i/lub z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby lub trzustki, - u pacjentów, u których stwierdzono zgon członka rodziny (rodzeństwa) w przebiegu leczenia walproinianem magnezu.
<b>Klonazepam (Clonazepamum® [59])</b>	Działanie klonazepamu polega na zmianie czułości receptora GABA-ergicznego, co z kolei zwiększa powinowactwa tego receptora do kwasu gamma-aminomasłowego, który pełni funkcję neuroprzeźniacza hamującego. Wynikiem aktywacji receptora benzodiazepinowego i GABA-A jest zwiększenie napływu jonu chloru do wnętrza neuronu przez kanał chlorkowy. Prowadzi to do hyperpolaryzacji błony komórkowej i w efekcie do zahamowania czynności neuronu.	<b>Dorośli i dzieci.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki.	Leczenie padaczki u dorosłych i dzieci z napadami uogólnionymi: akinetycznymi, mioklonicznymi, toniczno-klonicznymi, nieświadomości oraz z napadami częściowymi (ogniskowymi). Lek nie jest wskazany w stanach napięcia i lęku wywołanych problemami dnia codziennego.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - benzodiazepinę, - którąkolwiek substancję wchodzącą w skład produktu leczniczego. <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową niezależnie od etiologii, - pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, - pacjentów z miastenią, - pacjentów z ostrą porfirią, - pacjentów z zatruciem alkoholowym, - pacjentów z zespołem bezdechu śródsewnego.
<b>Fenobarbital (Luminalum® [60], [66])</b>	Fenobarbital aktywuje kanał chlorkowy kompleksu receptora kwasu gamma-aminomasłowego. Prowadzi do hyperpolaryzacji i zahamowania czynności neuronu. Hamuje również wydzielanie hormonu tyreotropowego, a obwodowo zmniejsza napięcie mięśni gładkich.	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny, doodbytniczo. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki, czopki.	Leczenie uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych i napadów częściowych prostych.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - fenobarbital, - którąkolwiek substancję wchodzącą w skład produktu leczniczego. <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjentów z porfirią, - kobiet w ciąży i w okresie laktacji, - pacjentów ze stwierdzonym alkoholizmem, - pacjentów z niewydolnością oddechową, - pacjentów z zatruciem środkami wpływającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, - pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i śpiączką wątrobową.

5.1. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira®, roztwór doustny) stosowanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów w wieku od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką



Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania Forma podania podlegająca refundacji	Wskazania (zgodnie z rejestracją ChPL)	Przeciwwskazania
<p><b>Fenytoina (Phenytoinum WZF® [61])</b></p>	<p>Fenytoina działa głównie poprzez hamowanie rozprzestrzeniania się poburzeń nerwowych. Lek zwiększa przepływ jonów sodowych przez kanały sodowe zależne od różnicy potencjałów w błonie komórkowej neuronów, co z kolei powoduje hamowanie rozprzestrzeniania się potencjałów iglicowych wzdłuż aksonów. Lek wywołuje również hiperpolaryzację komórek nerwowych poprzez zwiększenie wypływu jonów sodowych z komórki do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Działanie przeciwdrgawkowe fenytoina wywiera najprawdopodobniej przez działanie na korę ruchową mózgu. Zmniejsza aktywność ośrodków pnia mózgu odpowiedzialnych za fazę toniczną napadów uogólnionych toniczno-klonicznych.</p>	<p><b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli i dzieci.</b></p>	<p><b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki.</p>	<p>Leczenie padaczki: napady uogólnione, napady częściowe złożone. Zapobieganie napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy. Leczenie nerwobóli nerwu trójdzielnego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji/nadwrażliwości na karbamazepinę.</p>	<p><b>Nadwrażliwość na:</b> - fenytoinę, - pochodną hydantoiny. <b>Przeciwwskazana u:</b> - pacjentów z porfirią.</p>
<p><b>Etosuksymid (Petinimid® [62])</b></p>	<p>Etosuksymid wykazuje dobre działanie przeciwdrgawkowe, które uwidacznia się zwłaszcza przy leczeniu napadów nieświadomości. Pentinimid zawiera pochodne sukcyminidu hamujące neurony wzgórzowe i przypuszczalnie działające na pobudzenie obwodów wzgórzowo-korowych. Ponieważ etosuksymid hamuje powstawanie napadów nieświadomości, nie wpływa zaś na inne rodzaje napadów, może być konieczne zastosowanie innych leków przy współwystępowaniu np. napadów toniczno-klonicznych.</p>	<p><b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli i dzieci.</b></p>	<p><b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> kapsułki.</p>	<p>Pierwotnie uogólniona padaczka z napadami nieświadomości - typowymi i nietypowymi.</p>	<p><b>Nadwrażliwość na:</b> - fetosukymid, - inne sukcyminy. Zachowanie specjalnych środków ostrożności w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p>
<p><b>Diazepam</b></p>	<p><b>(Desitin® [63])</b></p>	<p><b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorośli i dzieci powyżej 1 roku życia.</b></p>	<p><b>Sposób podania:</b> doodbytniczo. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> roztwór doodbytniczy – mikrowlewka.</p>	<p>Drgawki padaczkowe i gorączkowe. Łagodzenie skurczu mięśni spowodowanego przez tężec. Środek sedatywny w małych zabiegach chirurgicznych i stomatologicznych. Początkowe leczenie lęku i pobudzenia, kiedy zaburzenia są ciężkie, upośledzają czynności pacjenta lub powodują bardzo</p>	<p><b>Nadwrażliwość na:</b> - diazepam, - którąkolwiek substancję pomocniczą, - pochodne bezodiazepiny <b>Przeciwwskazany u:</b> - pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową lub zespołem bezdechu sennego, - pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, - pacjentów z nużliwością (szybkim</p>

Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania Forma podania podlegająca refundacji	Wskazania (zgodnie z rejestracją ChPL)	Przeciwwskazania
(Relanium® [64])	GABA-ergicznego.			duże obciążenie psychiczne. Lek można zastosować w wymienionych wskazaniach, gdy potrzebne jest szybkie działanie leku, a podanie drogą dożylną jest niemożliwe lub niewskazane. Lek jest szczególnie przydatny w natychmiastowym leczeniu drgawek u dzieci.	zmęczeniem i osłabieniem) mięśni, - wcześniaków.
			<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> zawiesina doustna.	Krótkotrwałe (2 -4 tygodnie) leczenie stanów lękowych, które mogą być związane z bezsennością. Lek uspakajający i środek do premedykacji. Leczenie nagłego odstawienia alkoholu. Pomocnicze leczenie niektórych typów padaczek: napadów klonicznych mięśni. Leczenie stanów zwiększonego napięcia mięśni.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - diazepam, - którąkolwiek substancję pomocniczą, - pochodne bezodiazepiny <b>Przeciwwskazany u:</b> - kobiet w ciąży i w okresie laktacji, - pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem, opioidami, środkami nasennymi, neuroleptykami, solami litu, - pacjentów z zaburzeniami świadomości, - pacjentów we wstrząsie, - pacjentów z zaburzeniami oddychania, ostrą niewydolnością oddechową lub z zespołem bezdechu śródsewnego, - pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, - pacjentów z nużliwością (szybkim zmęczeniem i osłabieniem) mięśni, dzieci poniżej 1 roku życia.
Primidon (Mizodin® [65])	Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany, uznaje się, że podobnie do innych leków przeciwdrgawkowych wpływa na przewodnictwo jonów przez błonę komórkową neuronów.	<b>Nie zdefiniowano we wskazaniu.</b> Na podstawie danych umieszczonych w rozdziale dotyczącym dawkowania: <b>dorosli i dzieci w wieku powyżej 9 roku życia.</b>	<b>Sposób podania:</b> doustny. <b>Forma podania podlegająca refundacji:</b> tabletki.	W monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwdrgawkowymi w napadach padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych (grand mal), nocnych mioklonicznych, częściowych złożonych (psychomotorycznych) oraz częściowych prostych.	<b>Nadwrażliwość na:</b> - primidon, - barbiturany, - którąkolwiek substancję pomocniczą. Przeciwwskazany u pacjentów z ostrą, przerywaną porfirią.

W tabeli poniżej zestawiono informacje z tabel 12 i 13 oraz zastosowano ocenę punktową w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („+” to 1 punkt; „-” to 0 punktów). Założono, że substancje, które uzyskają najwyższe wyniki (od 9 punktów wzwyż) w niniejszym podsumowaniu przedstawionym

w tabeli 14 zostaną wybrane jako komparatory – interwencje alternatywne dla lewetyracetamu (roztwór doustny; produkt leczniczy Vetira<sup>®</sup>) w analizowanym wskazaniu (monoterapia napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką).

	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■							
	■	■		■								
	■	■	■	■	■			■	■			
	■	■	■	■	■		■	■	■			■
	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o wykluczeniu z roli komparatora dla lewetyracetamu (Vetira<sup>®</sup>, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką substancji takich, jak:

- *fenobarbital*, który jest lekiem zalecanym w monoterapii napadów częściowych oraz napadów częściowych wtórnie uogólnionych w wytycznych Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) [49] czy organizacji europejskich takich jak ANAES (fr. *Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé*), FFN (fr. *Federation Francaise de Neurologie*) i LFCE (fr. *Ligue Francaise Contre L'Epilepsie*) [50]; zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [43] komparatorem (technologią opcjonalną) powinna być technologia zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego kraju obowiązującymi w Polsce, zatem rolę nadrzędną pełnią tutaj wytyczne polskich ekspertów, które nie uwzględniają fenobarbitalu jako leku zalecanego w monoterapii napadów częściowych i częściowych z wtórnym uogólnieniem [12], [14]; fenobarbital jest również lekiem zarejestrowany jedynie w populacji pacjentów dorosłych [60], [66], co wyklucza możliwość zastosowania go w populacji pacjentów pomiędzy 16 a 18 rokiem życia, którą obejmuje analizowane wskazanie; dodatkowo fenobarbital nie spełnia innych wymogów określonych w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [43], jak i Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 [44], gdyż nie jest lekiem najczęściej stosowanym (co podkreślono również w opinii ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych [12]) czy najtańszym w analizowanym wskazaniu (patrz rozdz. 8); ponadto, nie zaleca się stosowania fenobarbitalu ponieważ nagłe odstawienie leku może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego;
- *fenytoina*, która nie jest zalecana przez Polskie Towarzystwo Epileptyczne w analizowanym wskazaniu [14], stanowisko to jest zbieżne z wytycznymi NICE z 2012 roku (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) [25]; dodatkowym argumentem przemawiającym za wykluczeniem fenytoiny jest zapis w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [43], który mówi, iż wnioskowana technologia powinna zostać porównana z technologią najczęściej stosowaną; fenytoina ma niewielki udział w rynku leków przeciwpadaczkowych (co podkreślono również w opinii ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych [12]) co ją dodatkowo dyskwalifikuje z grona potencjalnych komparatorów;
- *klonazepam*, który nie został uwzględniony w żadnych z zaleceń dotyczących postępowania w analizowanym wskazaniu zarówno w Polsce [12], [14], [85], jak i na świecie [23], [24], [25], [46], [47], [48], [49], [50]; dodatkowo klonazepam ma niewielki udział w rynku leków przeciwpadaczkowych (patrz rozdz. 8) i stosuje się go w ilościach marginalnych (co podkreślono również w opinii ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych [12]); ponadto, nie zaleca się stosowania klonazepamu ponieważ nagłe odstawienie leku może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego.

Jako komparatora (technologii opcjonalnej) dla lewetyracetamu (roztwór doustny; produkt leczniczy Vetira®) w analizowanym wskazaniu nie wybrano również walproinianu magnezu. Substancja ta mimo, iż jest refundowana ze środków publicznych w Polsce w padaczkę nie jest wskazana bezpośrednio w żadnych wytycznych praktyki klinicznej (polskich [14], jak i zagranicznych [23], [24], [25], [46], [47], [48], [49], [50]), jak również nie wskazał jej żaden z ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych [12], [85]. Ponadto, wskazanie rejestracyjne walproinianu magnezu [58] jest inne niż w przypadku lewetyracetamu, roztwór doustny (produkt leczniczy Vetira®) [51]. Dodatkowo, za nieuwzględnieniem walproinianu magnezu przemawia również jego niewielki udział w rynku leków przeciwpadaczkowych.

Ze względu na zbyt duże rozbieżności wynikające z: mechanizmów działania, wskazań rejestracyjnych, przeciwwskazań czy formy podania, jak również braku tych leków zarówno w wytycznych praktyki klinicznej polskich, jak i światowych ekspertów substancje czynne takie jak: etosuksymid, diazepam, primidon wykluczono, jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla lewetyracetamu (Vetira®, roztwór doustny) w analizowanym wskazaniu. Za podjęciem takiej decyzji przemawia również niewielki zakres stosowania wymienionych leków w Polsce. Ponadto, nie zaleca się stosowania primidonu ponieważ nagłe odstawienie leku może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego.

## **5.2. Podsumowanie wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira®, roztwór doustny)**

Podsumowując, za odpowiednie komparatory dla lewetyracetamu (produkt leczniczy Vetira®, roztwór doustny) wybrano:

- w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką: **lamotryginę, karbamazepinę** (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), **kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu** (o przedłużonym uwalnianiu), **kwas walproinowy** (o standardowym uwalnianiu) oraz **walproinian sodu** (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu).

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (lewetyracetam, roztwór doustny), a wybranym komparatorem przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego tj. podanie placebo). Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [44].

## 6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia napadów padaczkowych, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - redukcja częstości napadów padaczkowych,
  - odpowiedź na leczenie (określana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej),
  - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych [brak napadów padaczkowych],
  - niepowodzenie leczenia [utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia łącznie],
  - utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia,
  - czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,
  - czas do utraty z badania [niepowodzenia w leczeniu],
  - czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia,
  - czas do remisji napadów padaczkowych,
  - odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych,
  - ryzyko wystąpienia zgonu (w tym ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*, SUDEP),
  - jakość życia,
  - ogólna ocena stanu zdrowia,
  - ocena zdolności poznawczych i motorycznych,
  - ocena jakości snu i stanu emocjonalnego, zmiana nasilenia napadów padaczkowych,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań niepożądanych [ogółem, ciężkich, poważnych],
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem
  - oraz czasu do utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



## **7. Analiza rekomendacji finansowych dotyczących technologii medycznych stosowanych w analizowanych wskazaniach**

### **7.1. Technologia wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **Lewetyracetam (roztwór doustny)**

Do tej pory (stan na: 22.03.2013 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) ani innych preparatów zawierających lewetyracetam i podawanych w formie roztworu doustnego w żadnym z analizowanych wskazań [84].

Należy jednak zaznaczyć, że produkty lecznicze zawierające jako substancję czynną lewetyracetam i podawane jako roztwór doustny są finansowane ze środków publicznych w Polsce, ale we wskazaniu padaczka oporna na leczenie (Vetira®, Cezarius®, Keppra®, Trund®) [124].

#### **Lewetyracetam (brak informacji o formie podania leku)**

Na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych odnaleziono następującą informację na temat prac nad przygotowaniem rekomendacji dotyczącej stosowania lewetyracetamu w leczeniu pacjentów z padaczką: „Na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8365-129/GB/091070/09 7.12.2009) przygotowana jest rekomendacja w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej – stosowanie lewetyracetamu (Keppra®) we wskazaniu padaczka – z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania lub warunków ich realizacji [102].” Na stronie AOTM nie podano jednak o jaką postać produktu chodzi oraz nie zidentyfikowano żadnego stanowiska/ rekomendacji wydanych przez Radę Konsultacyjną, Radę Przejrzystości przy AOTM lub Prezesa AOTM w tej sprawie [84].

W dniu 23 kwietnia 2012 roku odbyło się 14 posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego została przygotowana opinia w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: „Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenie u dzieci do drugiego roku życia”, „Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia” i „Lekooporne napady padaczkowe – do 12 roku życia” w zakresie leków zawierających substancje czynne lamotryginum, **levetiracetamum**, topiramatum – Rada Przejrzystości przy AOTM uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w

7.1. Technologia wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

7.2. Analogiczne technologie medyczne (technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



Charakterystyce Produktu Leczniczego, według wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygnaturze MZ-PLS-460-13602-16/AP/12 [30], [41]. Wskazania, w stosunku co do których została podjęta decyzja nie są przedmiotem niniejszego opracowania.

### **Lewetyracetam (tabletki)**

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości numer 117/2012, 118/2012, 119/2012, 120/2012, 121/2012, 121/2012, 122/2012, 123/2012 i 124/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku uznaje się za niezasadne finansowanie ze środków publicznych Levetiracetam TEVA® (lewetyracetam, tabletki powlekane) we wskazaniu: monoterapia napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo zdiagnozowaną padaczką [85]. Decyzję tą uzasadniono brakiem danych na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedyną możliwą opcją terapeutyczną. Dodatkowo stwierdzono, iż koszty terapii lewetyracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach [85], [94]-[101]. Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał rekomendacje numer 108/2012, 109/2012, 110.2012, 111/2012, 112/2012, 113/2012, 114/2012 i 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku, w których przychyliła się do decyzji Rady Przejrzystości i nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA® (lewetyracetam, tabletki powlekane) w monoterapii napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką [85]-[93]. Warto jednak zaznaczyć, że mimo wydania negatywnych opinii przez AOTM produkt ten jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach: padaczka oraz padaczka oporna na leczenie [124].

Analogicznie, identyczną negatywną opinię Rada Przejrzystości przy AOTM w dniu 21 stycznia 2013 roku wydała również w odniesieniu do produktu leczniczego Levetiracetam GSK® (lewetyracetam, tabletki powlekane) w powyższym wskazaniu [83], [130]-[132]. Na chwilę obecną produkt ten jest również finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu padaczka i padaczka oporna na leczenie [124].

### **7.2. Analogiczne technologie medyczne (technologie opcjonalne) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Stronę internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przeszukano pod kątem zidentyfikowania stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną, Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnych wybranych na komparatory –

refundowane technologie opcjonalne: lamotrygina, karbamazepina, kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu dla porównania z lewetyracetamem (Vetira®, roztwór doustny) w monoterapii w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo zdiagnozowaną padaczką.

Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych uważają za zasadne finansowanie ze środków publicznych lamotryginy (w formie tabletek oraz tabletek do sporządzania zawiesiny/ do rozgryzania i żucia) we wskazaniu leczenie padaczki w pierwszym rzucie (stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTM [27]-[29], [31], [32], [67], [69]; rekomendacje Prezesa AOTM [76] z dnia 21 stycznia 2013 roku).

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych karbamazepiny, kwasu walproinowego, walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego + walproinian sodu o przedłużonym działaniu stosowanych jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (stan na: 22.03.2013 rok) [84]. Należy jednak zaznaczyć, że mimo braku wydania opinii w sprawie powyższych substancji czynnych są one aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu padaczka [124].

### **7.3. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej oraz jej komparatorów (technologii opcjonalnych) stosowanych w analizowanych wskazaniach w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii**

Przeszukano bazy danych następujących Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla lewetyracetamu oraz komparatorów (technologii opcjonalnych) w monoterapii oraz terapii wspomagającej padaczki w analizowanych wskazaniach:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia,*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada,*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania,*
- *Haute Autorité de Santé (HAS), Francja,*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy,*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja,*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia,*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja.*

Decyzje wskazanych Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających lewetyracetam (przede wszystkim roztwór doustny) oraz poszczególnych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w analizowanym schorzeniu zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii w sprawie stosowania lewetyracetamu (przede wszystkim roztwór doustny) oraz poszczególnych komparatorów podawanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (stan na: 22.03.2013 rok).**

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji (forma podania)
<b>Monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką</b>			
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b>	Lewetyracetam	Brak rekomendacji dla preparatów zawierających lewetyracetam (roztwór doustny/tabletki) [103].	-
	Lamotrygina	Negatywna rekomendacja (na podstawie niekorzystnej efektywności kosztowej) [104].	Marzec 2005 (tabletki)
	Karbamazepina	Brak rekomendacji [103].	
	Kwas walproinowy		
	Walproinian sodu		
Kwas walproinowy + walproinian sodu			
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Lewetyracetam	Agencja <b>nie wydała oficjalnej, rozstrzygającej opinii</b> w sprawie finansowania lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu (w lutym 2002 roku wydano wstępną opinię [133]).	Luty 2002 ( <b>roztwór doustny/tabletki</b> )
		Agencja opublikowała jedynie <i>Rapid Response Report</i> odnośnie stosowania lewetyracetamu u pacjentów z padaczką. <b>Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych badań bezpośrednio porównujących lewetyracetam z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, wiarygodność wyników raportu jest ograniczona.</b> Wyniki wskazują, że odsetek napadów u pacjentów leczonych lewetyracetamem jest podobny do odsetka napadów u pacjentów otrzymujących karbamazepinę lub lamotryginę. Pacjenci leczeni lewetyracetamem mogą być zatem skłonni kontynuować terapię, zamiast stosowania innych leków. <b>Analiza efektywności kosztów podawania lewetyracetamu nie jest w pełni udokumentowana</b> [134].	kwiecień 2011 ( <b>roztwór doustny/tabletki</b> )
		We wrześniu 2011 roku agencja przedstawiła wyniki dotyczące leczenia lewetyracetamem padaczki, uzupełnione o dane z obu wspomnianych wyżej <i>Rapid Response Reports</i> . W Kanadzie lewetyracetam jest obecnie stosowany w monoterapii napadów częściowych u dzieci i dorosłych oraz w napadach uogólnionych. Neurologrzy rozważają stosowanie leku w I rzucie leczenia, jednak dotychczas jego zastosowanie jest ograniczone ze względu na regionalne plany stosowania leków [107].	wrzesień 2011 ( <b>roztwór doustny/tabletki</b> )
	Lamotrygina	Brak rekomendacji [105].	-
		Agencja wydała raport, w którym wskazuje lamotryginę jako lek w terapii I rzutu napadów uogólnionych [107].	wrzesień 2011 (nie podano)
	Karbamazepina	Brak rekomendacji [105].	-
		Agencja wydała raport, w którym wskazuje karbamazepinę jako lek w terapii I rzutu napadów częściowych [107].	wrzesień 2011 (tabletki)
	Kwas walproinowy	Brak rekomendacji [105].	-
		Agencja wydała raport, w którym wskazuje kwas walproinowy jako lek w terapii I rzutu napadów uogólnionych [107].	wrzesień 2011 (tabletki)
	Walproinian sodu	Brak rekomendacji [105].	-
Kwas walproinowy + walproinian sodu			

<b>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	Lewetyracetam	Lewetyracetam został uznany lek nieefektywny kosztowo w monoterapii częściowych napadów u dzieci, młodzieży i dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką. W tym samym zapisie wskazano, iż w przypadku braku skuteczności leczenia karbamazepiną bądź lamotryginą w analizowanym wskazaniu rekomenduje się użycie w następnej kolejności między innymi lewetyracetamu (jako alternatywa spośród 5 leków) [25].	styczeń 2012 (nie podano)
	Lamotrygina	<b>Pozytywna rekomendacja</b> zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (dzieci, młodzież, dorośli) [25].	styczeń 2012 (nie podano)
	Karbamazepina		
	Walproinian sodu	Brak rekomendacji [120].	-
	Kwas walproinowy + kwas walproinowy + walproinian sodu		
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	Lewetyracetam	<b>Pozytywna rekomendacja.</b> Poziom refundacji: 65% [109]	luty 2007 ( <b>roztwór doustny</b> , tabletki)
	Lamotrygina	<b>Pozytywna rekomendacja.</b> Poziom refundacji: 65% [106]	czerwiec 2007 ( <b>tabletki do sporządzania zawiesiny/ rozgryzania i żucia</b> )
	Karbamazepina	Brak rekomendacji [108].	-
	Kwas walproinowy		
	Walproinian sodu		
Kwas walproinowy + walproinian sodu	<b>Pozytywne rekomendacje.</b> Poziom refundacji: 65% [116], [117], [118], [119].	październik 2002 (granulki), grudzień 2004 (minisaszetki), marzec 2006 (tabletki), październik 2011 (tabletki – powlekane, dojelitowe, roztwór doustny, syrop, minisaszetki)	
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	Lewetyracetam	Brak rekomendacji dla preparatów zawierających lewetyracetam (roztwór doustny/tabletki) [110].	-
	Lamotrygina	Brak rekomendacji [110].	-
	Karbamazepina		
	Kwas walproinowy		
	Walproinian sodu		
Kwas walproinowy + walproinian sodu			
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Lewetyracetam	<b>Pozytywna rekomendacja</b> (jednak ze względu na wysoki koszt leczenia LEV powinien być stosowany u pacjentów, u których terapia podstawowa nie przyniosła spodziewanych efektów) [112].	styczeń 2008 ( <b>roztwór doustny</b> , tabletki)
	Lamotrygina	Brak rekomendacji [111].	-
	Karbamazepina		
	Kwas walproinowy		
	Walproinian sodu		
Kwas walproinowy + walproinian sodu			
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	Lewetyracetam	Brak rekomendacji dla preparatów zawierających lewetyracetam (roztwór doustny/tabletki) [113].	-
	Lamotrygina	Brak rekomendacji [113].	-
	Karbamazepina		
	Kwas walproinowy		
	Walproinian sodu		
Kwas walproinowy + walproinian sodu			
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	Lewetyracetam	Brak rekomendacji dla preparatów zawierających lewetyracetam (roztwór doustny/tabletki) [114].	-
	Lamotrygina	Brak rekomendacji [114].	-
	Karbamazepina		
	Kwas walproinowy		
	Walproinian sodu		
	Kwas walproinowy + walproinian sodu		
Okskarbazepina			

**Podsumowując** (stan na: 22.03.2013 rok)

Lewetyracetam (roztwór doustny) stosowany w:

- monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych
  - **uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe agencji:** HAS [109] oraz SMC [112] ; SMC w swojej opinii uwzględnia jednak zastrzeżenie, iż lek powinien być stosowany jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lub wystąpienia nietolerancji na lek zastosowany w I rzucie [112]; również agencja NICE zatwierdziła lewetyracetam jako lek rekomendowany w monoterapii napadów częściowych w momencie braku skuteczności leczenia przy użyciu karbamazepiny lub lamotryginy (nie podano dokładnie o jaką formę podania chodzi) [25],
  - **nie uzyskał oficjalnej, rozstrzygającej opinii** w sprawie jego finansowania ze środków publicznych przez agencję CADTH (w lutym 2002 roku wydano wstępną opinię [133]),
  - **następujące agencje nie oceniały zasadności jego finansowania ze środków publicznych:** PBAC, IQWiG, AWMSG, SBU.

## **8. Aspekty refundacyjno – kosztowe**

Analizowany problem zdrowotny obejmuje współfinansowanie stosowania produktu Vetira® (lewetyracetam; EAN 5909990935901) w postaci roztworu doustnego ze środków publicznych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.

### **8.1. Aktualny status współfinansowania produktu leczniczego Vetira® roztwór doustny (lewetyracetam) ze środków publicznych**

Produkty lewetyracetamu w postaci płynnej są obecnie (kwiecień 2013 rok) współfinansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 166.2 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - płynne postacie farmaceutyczne) [124]. W ramach ww. grupy współfinansowany jest również produkt Vetira® roztwór doustny 100 mg/ml we wskazaniu padaczka oporna na leczenie [124]. Produkt leczniczy Vetira®, ani żaden inny produkt lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego, nie jest współfinansowany ze środków publicznych we wnioskowanym w niniejszej analizie wskazaniu.

W chwili obecnej lewetyracetam pod postacią tabletek powlekanych jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, podczas gdy postacie płynne lewetyracetamu są refundowane wyłącznie w leczeniu padaczki lekoopornej [124].

Brak refundacji wnioskowanej technologii stwarza zagrożenie wystąpienia nierównego dostępu do świadczeń gwarantowanych (pacjenci niemogący przyjmować stałych postaci leków nie mają takiego samego dostępu do terapii lewetyracetamem jak pacjenci bez problemów w zakresie przyjmowania stałych postaci leków).

### **8.2. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny leku będącego składową wnioskowanej technologii**

[REDACTED]

8.2. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny leku będącego składową wnioskowanej technologii



8.3. Proponowany sposób współfinansowania produktu leczniczego Vetira® roztwór doustny (lewetyracetam) ze środków publicznych

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

**8.3. Proponowany sposób współfinansowania produktu leczniczego Vetira® roztwór doustny (lewetyracetam) ze środków publicznych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

## **8.5. Aspekty kosztowe współfinansowania wybranych komparatorów ze środków publicznych**

Do grona komparatorów dla produktu leczniczego Vetira® roztwór doustny zaliczono: karbamazepinę, kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu, kwas walproinowy, walproinian sodu oraz lamotryginę (por. rozdział 5.2). Powyższe substancje czynne są współfinansowane ze środków publicznych w ramach następujących grup limitowych:

- 159.1 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne),
- 159.2 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne) – karbamazepina,
- 161.1 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu) - kwas walproinowy, walproinian sodu,
- 161.2 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu) - kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu, walproinian sodu,
- 163.1 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne) oraz
- 163.2 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne) – lamotrygina.

W poniższej tabeli przedstawiono średni ważony koszt 1 DDD dla płatnika publicznego oraz pacjenta substancji zaliczonych do grona komparatorów dla produktu Vetira®. Sprzedaż poszczególnych preparatów określono na podstawie informacji przedstawionych w [129].

**Tabela 18. Średni ważony koszt 1 DDD z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy komparatorów dla wnioskowanej technologii.**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9. Podsumowanie

- I. Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych we wskazaniu: monoterapia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO przedstawia się następująco:
- **(P) populację docelową** (w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili:
    - pacjenci od 16 roku życia w przypadku monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych z nowo rozpoznaną padaczką,
  - **(I) ocenianą interwencją wnioskowaną** jest zastosowanie produktu leczniczego Vetira® w postaci roztworu doustnego,
  - **(C) proponowane komparatory** dla ocenianej technologii lekowej to:
    - **lamotrygina, karbamazepina** (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), **kwasy walproinowe w połączeniu z walproinianem sodu** (o przedłużonym uwalnianiu), **kwasy walproinowe** (o standardowym uwalnianiu) oraz **walproinian sodu** (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu),
    - ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (lewetyracetam, roztwór doustny), a wybranym komparatorem przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu; zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby; takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [44],
  - **(O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie)** uwzględnionych w niniejszej analizie należy skuteczność kliniczna mierzona: redukcją częstości napadów padaczkowych, odpowiedzią na leczenie (definiowaną jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej), odsetkiem pacjentów wolnych od napadów padaczkowych [brak napadów padaczkowych], ukończeniem badania [wskaźnik retencji], niepowodzeniem leczenia [utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia łącznie], utratą z badania z powodu braku skuteczności leczenia, czasem do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, czasem do utraty z badania [niepowodzenia w leczeniu], czasem do utraty z badania z powodu skuteczności leczenia, czasem do remisji napadów padaczkowych, odsetkiem dni wolnych od napadów padaczkowych, ryzykiem wystąpienia zgonu (w tym ryzykiem wystąpienia nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*; SUDEP), jakością życia, ogólną

ocena stanu zdrowia, oceną zdolności poznawczych i motorycznych, oceną jakości snu i stanu emocjonalnego, zmianą nasilenia napadów padaczkowych; w ramach oceny profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych [ogółem, ciężkich, poważnych], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oraz czasem do utraty z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

- III. Analiza wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guideline*) wykazała, iż lewetyracetam jest lekiem zalecanym przez polskich ekspertów w dziedzinie epileptologii m.in. w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką [14]. Stanowisko polskich ekspertów jest zbieżne z rekomendacjami NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) [25] oraz *Epileptic Society* [46] z tym wyjątkiem, iż agencja NICE zaleca stosowanie lewetyracetamu w terapii I rzutu napadów częściowych u dorosłych i dzieci z nowo rozpoznaną padaczką dopiero po stwierdzeniu braku skuteczności leczenia lub wystąpienia przeciwwskazań do przyjmowania karbamazepiny lub lamotryginy. Z kolei szkockie oraz amerykańskie zalecenia praktyki klinicznej rekomendują stosowanie lewetyracetamu jedynie w terapii wspomagającej leczenie napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione u dorosłych młodzieży i dzieci [23], [24], [25], [47], [48].
- IV. Do tej pory (stan na: 22.03.2013 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w żadnym z analizowanych wskazań [84].
- V. **Lewetyracetam (m.in. w formie roztworu doustnego) stosowany w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych otrzymał pozytywne rekomendacje: HAS [109] oraz SMC [112].** SMC w swojej opinii uwzględnia jednak zastrzeżenie, iż lek powinien być stosowany jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lub wystąpienia nietolerancji na lek zastosowany w I rzucie [112]. Również agencja NICE zatwierdziła lewetyracetam jako lek rekomendowany w monoterapii napadów częściowych w momencie braku skuteczności leczenia przy użyciu karbamazepiny lub lamotryginy (nie podano dokładnie o jaką formę podania chodzi) [25]. Agencje PBAC, IQWiG, AWMSG, SBU nie oceniały zasadności finansowania lewetyracetamu w tym wskazaniu, a CADTH nie wydała oficjalnej, rozstrzygającej decyzji w tej sprawie.
- VI. W chwili obecnej (kwiecień 2013 roku) produkt leczniczy Vetira® roztwór doustny, ani żaden inny produkt lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego nie jest współfinansowany ze środków

publicznych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Podmiot odpowiedzialny, firma Adamed Sp. z o.o., wnioskuje o współfinansowanie stosowania produktu leczniczego Vetira® roztwór doustny ze środków publicznych w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w grupie limitowej 166.2 (Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - płynne postaci farmaceutyczne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 10. Bibliografia

- [1] Rejda K. Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurol*, 2010, 6: 131–136.
- [2] Niedzielska K., Baranska-Gieruszczak M., Kurkowska I. Padaczka – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. *Vademecum Neurologa i Psychiatry*, 2008.
- [3] Polskie Towarzystwo Epileptologii, <http://www.epilepsy.org.pl/>, marzec 2013.
- [4] Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. *Polski Przegląd Neurol*, 2008; 4: supl. A, 44–46.
- [5] Jędrzejczak J. Klasyfikacja padaczki i napadów padaczkowych. *Polski Przegląd Neurol*, 2008; 4: supl. A. 40–41.
- [6] Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010; 51: 676–685.
- [7] Sobolewska A., Szyndler J., Turzyńska D. et al. Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2008; 17: 53–60.
- [8] Ryglewicz D. Padaczka u osób starszych. *Polski Przegląd Neurol*, 2010, 6;: 190–195.
- [9] Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci Chorych na Padaczkę, <http://www.padaczka.pl/>, marzec 2013.
- [10] Jakubiec B. Funkcjonowanie dziecka z padaczką w środowisku społecznym (opracowanie) <http://www.sosw3.edu.pl/1.pdf>, styczeń 2013.
- [11] Jędrzejczak J. Padaczka - współczesne zasady diagnostyki i leczenia. *Przewodnik Lek*, 2002; 5: 26–32.
- [12] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją leku Levetiracetam Teva (lewetyracetam) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Analiza weryfikacyjna. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/AWA/085\\_AWA\\_DS\\_4350\\_1\\_Levetiracetam%20Teva\\_Padaczka\\_02.11.2012.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/AWA/085_AWA_DS_4350_1_Levetiracetam%20Teva_Padaczka_02.11.2012.pdf), marzec 2013.
- [13] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, et al.. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007; 48: 2224–2233.
- [14] Rejda K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurol Prakt* 2011; 5: 6–10.
- [15] Tomik B.J. Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski Przegląd Neurol*, 2005; 1: 81–84.
- [16] Global Campaign against Epilepsy. Epilepsy in the WHO European Region. Fostering Epilepsy Care in Europe. <http://www.globalcampaignagainstepilepsy.org/files/Def%20%20versie%20report.pdf>, marzec 2013.
- [17] <http://www.termia.pl/TROBALT-nowa-opcja-terapeutyczna-w-leczeniu-wspomagajacym-padaczki-czesciowej-u-doroslych-zarejestrowany-przez-Europejska-Agencje-ds-Lekow,3240.html>, marzec 2013.
- [18] Jędrzejczak J. Jak uniknąć błędów w diagnostyce padaczki. *Przewodnik Lekarza*, 2005; 9: 36–40.
- [19] Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L. et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*, 2010; 92: 209–218.
- [20] Faught E, Richman J, Martin R et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries. *Neurology*. 2012 Feb 14;78(7):448–53.
- [21] Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003; 16: 165–170.
- [22] Błaszczak B. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne*, 2008; 11: 43–46.
- [23] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management epilepsy in adult. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>, marzec 2013.
- [24] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management epilepsy in children and young people. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>, marzec 2013.
- [25] Nationale Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of epilepsies in adults and children in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>, marzec 2013.
- [26] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Levetiracetam for treatment of the epilepsy. The environmental scan. [http://www.cadth.ca/media/pdf/Keppara\\_Epilepsy\\_es-30.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Keppara_Epilepsy_es-30.pdf), marzec 2013
- [27] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin (lamotryginum) (kod EAN: 5909990354818) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_23\\_130113\\_stanowisko\\_11\\_Lamitrin25mg\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_23_130113_stanowisko_11_Lamitrin25mg_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [28] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin (lamotryginum) (kod EAN: 5909990346219) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie.

- [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_24\\_130113\\_stanowisko\\_12\\_Lamitrin50mg\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_24_130113_stanowisko_12_Lamitrin50mg_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [29] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin (lamotryginum) (kod EAN: 5909990346318) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_25\\_130113\\_stanowisko\\_13\\_Lamitrin100mg\\_30tab\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_25_130113_stanowisko_13_Lamitrin100mg_30tab_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [30] [http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=597&searched=Leveti&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=597&searched=Leveti&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1), marzec 2013.
- [31] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin (lamotryginum)(kod EAN: 5909990346325) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_26\\_130113\\_stanowisko\\_14\\_Lamitrin100mg\\_60tab\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_26_130113_stanowisko_14_Lamitrin100mg_60tab_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [32] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin S (lamotryginum) (kod EAN: 5909990787111) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_27\\_130113\\_stanowisko\\_15\\_LamitrinS\\_5mg\\_30tab\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_27_130113_stanowisko_15_LamitrinS_5mg_30tab_padaczka.pdf), marzec 2013
- [33] Grabowska-Grzyb A. Zaburzenia psychiczne w padaczce. *Polski Przegl Neuroł*, 2005; 1: 53-59.
- [34] Nowak E. Ocena jakości życia chorych na padaczkę w zależności od wybranych czynników demograficznych i klinicznych. *Zdr Publ*, 2009; 119: 156-160.
- [35] Rosińczuk-Tonderys J., Calkosiński I., Uchmanowicz I. et al. Problemy codziennego funkcjonowania chorych na padaczkę. *Problemy Pielęgniarstwa*, 2010; 18: 371-378.
- [36] Jędrzejczak J. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegl Neuroł*, 2005; tom 1, 2: 65–70.
- [37] Cunnington M.C., Webb D.J., Irizarry M.C., et al. Risk factors for antiepileptic drug regimen change in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011 Apr 29. [Epub ahead of print].
- [38] Błaszczuk B. Standardy leczenia padaczki u dorosłych. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej*, 2007; 6: 33-42.
- [39] Kwan P., Brodie M.J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 2005; 46: 224–235.
- [40] Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. *Polski Przegl Neuroł*, 2008, tom 4, supl. A: 44-46.
- [41] [http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=596&searched=Leveti&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=596&searched=Leveti&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1), marzec 2013.
- [42] Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia, [http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista\\_/list](http://www.bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list), marzec 2013.
- [43] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf), marzec 2013.
- [44] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- [45] [www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/AWA/085\\_AWA\\_DS\\_4350\\_1\\_Levetiracetam%20Teva\\_Padaczka\\_02.11.2012.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/AWA/085_AWA_DS_4350_1_Levetiracetam%20Teva_Padaczka_02.11.2012.pdf) styczeń 2013
- [46] Jackson M.J. Starting antiepileptic drug treatment. [http://www.epilepsysociety.org.uk/FileStorage/main\\_content/26-starting-antiepileptic-drug-treatment.pdf](http://www.epilepsysociety.org.uk/FileStorage/main_content/26-starting-antiepileptic-drug-treatment.pdf), marzec 2013
- [47] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society *Neurology*, 2004; 62: 1252-1260.
- [48] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society *Neurology*, 2004; 62: 1261-1278.
- [49] Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndrom. *Epilepsia*, 2006; 47: 1094–1120.
- [50] Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE). Conference de consensus. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-resistantes. 3-4 mars 2004.
- [51] Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira® (lewetiracetam) roztwór doustny.

- [52] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol® (karbamazepina) zawiesina doustna.
- [53] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol® (karbamazepina) tabletki.
- [54] Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex® (kwas walproinowy) tabletki.
- [55] Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfiril® (walproinian sodu) tabletki.
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono® (kwas walproinowy + walproinian sodu) tabletki.
- [57] Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono® (kwas walproinowy + walproinian sodu) granulata.
- [58] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dipromal® (walproinian magnezu) tabletki.
- [59] Charakterystyka Produktu Leczniczego Clonazepamum® (klonazepam) tabletki.
- [60] Charakterystyka Produktu Leczniczego Luminalum® (fenobarbital) tabletki.
- [61] Charakterystyka Produktu Leczniczego Phenytoinum WZF® (fenytoina) tabletki.
- [62] Charakterystyka Produktu Leczniczego Petinimid® (etosuksymid) kapsułki.
- [63] Charakterystyka Produktu Leczniczego Diazepam Desitin® (diazepam) tabletki.
- [64] Charakterystyka Produktu Leczniczego Relanium® (diazepam) zawiesina doustna.
- [65] Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizodin® (prymidon) tabletki.
- [66] Charakterystyka Produktu Leczniczego Luminalum® (fenobarbital) czopki.
- [67] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin S (lamotryginum) (kod EAN: 5909990787210) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_28\\_130113\\_stanowisko\\_16\\_LamitrinS\\_25mg\\_30tab\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_28_130113_stanowisko_16_LamitrinS_25mg_30tab_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [68] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin S® (lamotrygina) tabletki, tabletki do sporządzania zawiesiny/ do rozgryzania i żucia.
- [69] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Lamitrin S (lamotryginum) (kod EAN: 5909990787319) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/SRP/U\\_2\\_29\\_130113\\_stanowisko\\_17\\_LamitrinS\\_100mg\\_30tab\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/SRP/U_2_29_130113_stanowisko_17_LamitrinS_100mg_30tab_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [70] Charakterystyka Produktu Leczniczego Trileptal® (okskarbazepina) tabletki.
- [71] Charakterystyka Produktu Leczniczego Trileptal® (okskarbazepina) zawiesina doustna.
- [72] Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabitril® (tiagabina) tabletki.
- [73] Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax® (topiramata) kapsułki.
- [74] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril® (wigabatryna) tabletki, granulata do sporządzenia zawiesiny doustnej.
- [75] Charakterystyka Produktu Leczniczego Trobalt® (retygabina) tabletki.
- [76] Rekomendacja nr 6/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lamitrin (lamotryginum) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/REK/RP\\_6\\_2013\\_Lamitrin.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/REK/RP_6_2013_Lamitrin.pdf), marzec 2013.
- [77] Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med, 2000; 342: 314-319.
- [78] Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. Seizure, 2010; 19: 650-655.
- [79] Rejdak K, Luszczki JJ, Błaszczyk B, et al. Clinical utility of adjunctive retigabine in partial onset seizures in adults. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012; 8: 7-14.
- [80] Kurkowska-Jastrzębska I., Pilip S., Niedzielska K. et al. Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2005; 1: 25-31.
- [81] Raport oceniający Komitetu ds. Produktów Leczniczych stosowanych przez ludzi (CHMP assessment report) - Trobalt® (retygabina).
- [82] Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna; Kraków, 2006 [dostęp do wersji drukowanej].
- [83] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam GSK (lewetyracetam) (kod EAN: 5909990945405) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/097/SRP/U\\_2\\_22\\_130113\\_stanowisko\\_10\\_LevetiracetamGSK\\_1000mg\\_50szt\\_pada\\_czka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/SRP/U_2_22_130113_stanowisko_10_LevetiracetamGSK_1000mg_50szt_pada_czka.pdf), marzec 2013.
- [84] Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/>, marzec 2013.
- [85] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Levitacetam GSK (lewetyracetam) we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie. Analiza weryfikacyjna.

- [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/097/AWA/097\\_AWA\\_DS\\_4350\\_2\\_LEVETIRACETAM\\_GSK\\_PADACZKA\\_zaczerniony\\_2013.01.09.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/AWA/097_AWA_DS_4350_2_LEVETIRACETAM_GSK_PADACZKA_zaczerniony_2013.01.09.pdf), marzec 2013.
- [86] Rekomendacja nr 108/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 250 mg; 100 sztuk; kod EAN 5909990879106 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_108\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_108_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013.
- [87] Rekomendacja nr 109/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 250 mg; 50 sztuk; kod EAN 5909990879076 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_109\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_109_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013.
- [88] Rekomendacja nr 110/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 500 mg; 100 sztuk; kod EAN 5909990879199 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_110\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_110_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013.
- [89] Rekomendacja nr 111/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 500 mg; 50 sztuk; kod EAN 5909990879168 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_111\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_111_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013.
- [90] Rekomendacja nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 750 mg; 50 sztuk; kod EAN 5909990879250 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_112\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_112_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013.
- [91] Rekomendacja nr 113/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 750 mg; 100 sztuk; kod EAN 5909990879281 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_113\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_113_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013.
- [92] Rekomendacja nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 1000 mg; 100 sztuk; kod EAN 5909990879373 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_114\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_114_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013
- [93] Rekomendacja nr 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam TEVA (levetiracetamum) tabl. powlek.: 1000 mg; 50 sztuk; kod EAN 5909990879342 we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/REK/RP\\_115\\_2012\\_Levetiracetam.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/REK/RP_115_2012_Levetiracetam.pdf), marzec 2013
- [94] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879106) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_117\\_Levetiracetam\\_250mg\\_100szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_117_Levetiracetam_250mg_100szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [95] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879076) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_118\\_Levetiracetam\\_250mg50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_118_Levetiracetam_250mg50szt_padaczka.pdf), marzec 2012.
- [96] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879199) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_119\\_Levetiracetam\\_500mg100szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_119_Levetiracetam_500mg100szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [97] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879168) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”.

- [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_120\\_Levetiracetam\\_500mg50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_120_Levetiracetam_500mg50szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [98] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879250) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_121\\_Levetiracetam\\_750mg50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_121_Levetiracetam_750mg50szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [99] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879281) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_122\\_Levetiracetam\\_750mg100szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_122_Levetiracetam_750mg100szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [100] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879342) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_123\\_Levetiracetam\\_1000mg50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_123_Levetiracetam_1000mg50szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [101] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2012 z dnia 12 listopada 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam TEVA (levetiracetam)(EAN 5909990879373) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/085/SRP/U\\_30\\_349\\_121112\\_stanowisko\\_124\\_Levetiracetam\\_1000mg100szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/SRP/U_30_349_121112_stanowisko_124_Levetiracetam_1000mg100szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [102] [http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=194&searched=tiagabina&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=194&searched=tiagabina&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1), marzec 2013.
- [103] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, [www.health.gov.au](http://www.health.gov.au), marzec 2013.
- [104] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar05-neg1#lamo>, marzec 2013.
- [105] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca>, marzec 2013.
- [106] HAS, *Haute Autorité de Santé*. Opinia z 6 czerwca 2007 roku w sprawie finansowania preparatu leczniczego lamotrygina stosowanego jako monoterapia, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4625\\_lamictal.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4625_lamictal.pdf), marzec 2013.
- [107] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Levetiracetam for the treatment of epilepsy. September 2011, Issue 30.
- [108] HAS, *Haute Autorité de Santé*. <http://www.has-sante.fr>, marzec 2013.
- [109] HAS, *Haute Autorité de Santé*. Opinia z 27 lutego 2007 roku w sprawie finansowania preparatu leczniczego lewetyracetam stosowanego jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką oraz w leczeniu dorosłych i młodzieży (wiek od 12 lat) z napadami mioklonicznymi w młodzieńczej padaczce mioklonicznej.
- [110] IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, <https://www.iqwig.de>, marzec 2013.
- [111] SMC, *Scottish Medicines Consortium*, <http://www.scottishmedicines.org.uk>, marzec 2013.
- [112] SMC, *Scottish Medicines Consortium*, Opinia z 11 stycznia 2008 roku w sprawie stosowania lewetyracetamu (Keppra®) w monoterapii napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.
- [113] AWMSG, *All Wales Medicines Strategy Group*, <http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=371&pid=50187>, marzec 2013.
- [114] SBU, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*, <http://www.sbu.se/en>, marzec 2013.
- [115] Payakachat N., Summers K.H., Barbuto J.P. A Comparison of Clinical Practice Guidelines in the Initial Pharmacological Management of New-Onset Epilepsy in Adults. *J Manag Care Pharm*. 2006, 12(1): 55-60.
- [116] HAS, *Haute Autorité de Santé*. Opinia z 16 października 2002 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Micropacine® (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu) w monoterapii napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych i dzieci.
- [117] HAS, *Haute Autorité de Santé*. Opinia z 22 grudzień 2004 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Micropacine® (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu) w formie saszetek w monoterapii napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych i dzieci.

- [118] HAS, *Haute Autorité de Santé*. Opinia z 26 marca 2003 roku w sprawie przedłużenia finansowania ze środków publicznych prokurtku leczniczego Depakine Chrono® (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu) w monoterapii napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych i dzieci.
- [119] HAS, *Haute Autorité de Santé*. Opinia z 19 października 2011 roku w sprawie przedłużenia finansowania ze środków publicznych prokurtku leczniczego Depakine Chrono® oraz Micropakine® (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu) w monoterapii napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u dorosłych i dzieci.
- [120] Nationale Institute for Health and Clinical Excellence, [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/), marzec 2013.
- [121] Charakterystyka Produktu Leczniczego Amizepin PPH® (karbamazepina), tabletki.
- [122] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lamotrygin (lamotryginum) we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie. Analiza weryfikacyjna. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/098/AWA/098\\_AWA\\_DS\\_4350\\_3\\_LAMITRIN\\_PADACZKA\\_2013.01.11.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/AWA/098_AWA_DS_4350_3_LAMITRIN_PADACZKA_2013.01.11.pdf), marzec 2013.
- [123] Komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20.12.2012 r.: wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2012 r.
- [124] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.10)
- [125] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.
- [126] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [127] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [128] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2013, [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- [129] Tabela IV.13.1. dodatek 3 (styczeń - grudzień). Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357>.
- [130] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam GSK (lewetyracetam) (kod EAN: 5909990945139) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/097/SRP/U\\_2\\_19\\_130113\\_stanowisko\\_7\\_LevetiracetamGSK\\_250mg\\_50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/SRP/U_2_19_130113_stanowisko_7_LevetiracetamGSK_250mg_50szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [131] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam GSK (lewetyracetam) (kod EAN: 5909990945221) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/097/SRP/U\\_2\\_20\\_130113\\_stanowisko\\_8\\_LevetiracetamGSK\\_500mg\\_50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/SRP/U_2_20_130113_stanowisko_8_LevetiracetamGSK_500mg_50szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [132] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levetiracetam GSK (lewetyracetam) (kod EAN: 5909990945306) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/097/SRP/U\\_2\\_21\\_130113\\_stanowisko\\_9\\_LevetiracetamGSK\\_750mg\\_50szt\\_padaczka.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/SRP/U_2_21_130113_stanowisko_9_LevetiracetamGSK_750mg_50szt_padaczka.pdf), marzec 2013.
- [133] [http://www.cadth.ca/media/pdf/108\\_No22\\_keppra\\_edrug\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No22_keppra_edrug_e.pdf), marzec 2013.
- [134] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary of abstracts. Levetiracetam treatment in patients with epilepsy: clinical and cost-effectiveness and safety. 06 April 2011.
- [135] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [136] Komunikat DGL z 27 marca 2013 roku. Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [137] Tabela IV.13.1. dodatek 3 (styczeń - grudzień). Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r.

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Podział padaczek pod względem czynników etiologicznych zaproponowany przez Specjalną Komisję ds. Klasyfikacji i Terminologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej [1].	11
Tabela 2. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku [2], [5].	12
Tabela 3. Uaktualniona klasyfikacja napadów padaczkowych opracowanych przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. <i>International League Against Epilepsy</i> , ILAE) w 2009 roku [6].	13
Tabela 4. Najczęstsze czynniki etiologiczne padaczki w zależności od wieku chorego oraz częstość występowania poszczególnych czynników etiologicznych w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia [2], [8].	14
Tabela 5. Klasyfikacja padaczek zgodna z opracowaniami Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. <i>International League Against Epilepsy</i> , ILAE) z 2009 roku, a czynniki etiologiczne [6].	14
Tabela 6. Rozpowszechnienie padaczki w Polsce (na 1 000 osób) w zależności od płci na podstawie badania włączonego do opracowania [13].	16
Tabela 7. Rozpowszechnienie padaczki w Rosji (na 1 000 osób) w zależności od płci oraz regionu (część wschodnia i zachodnia) [19].	17
Tabela 8. Podział leków podstawowych w zależności od skuteczności w różnych napadach padaczkowych [2].	22
Tabela 9. Podział leków podstawowych w zależności od napadów padaczkowych, które mogą nasilać oraz w zależności od częstości stosowania [2].	23
Tabela 10. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych [7], [51], [68], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [79], [81].	23
Tabela 11. Podział leków podstawowych w zależności od napadów padaczkowych, które mogą nasilać oraz podział leków podstawowych w zależności od częstości stosowania [2].	24
Tabela 12. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia padaczki (analizowane wskazanie).	26
Tabela 13. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych leków przeciwpadaczkowych wybranych wstępnie na komparatory dla lewetyracetamu (Vetira®, roztwór doustny): lamotrygina (Lamitrin S® [68]), karbamazepina o standardowym i przedłużonym uwalnianiu (Tegreto® [52], [53]; Amizepin PHH® [121]), kwas walproinowy o standardowym uwalnianiu (Convulex® [54]), walproinian sodu o standardowym i przedłużonym uwalnianiu (Orfiril® [55] oraz Orfiril long® [130]), kwas walproinowy i walproinian sodu o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono® [56], [57]), walproinian magnezu (Dipromal® [58]), klonazepam (Clonazepamum® [59]), fenobarbital (Luminalum® [60], [66]), fenytoina (Phenytoinum WZF® [61]), etosuksymid (Petinimid® [62]), diazepam (Diazepam Desitin® [63], Relanium® [64]), primidon (Mizodin® [65]).	30
Tabela 14. Selekcja komparatorów do porównania z lewetyracetamem w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką.	36
Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii w sprawie stosowania lewetyracetamu (przede wszystkim roztwór doustny) oraz poszczególnych komparatorów podawanych w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (stan na: 22.03.2013 rok).	44
Tabela 16. Aktualny całkowity koszt stosowania ocenianego produktu w Polsce.	48
Tabela 17. Kalkulacja urzędowych cen i limitu finansowania produktu leczniczego Vetira® w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w ramach grupy 166.2.	50
Tabela 18. Średni ważony koszt 1 DDD z perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorca komparatorów dla wnioskowanej technologii.	52
Tabela 19. Udział poszczególnych substancji czynnych i postaci farmaceutycznych refundowanych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.	53
Tabela 20. Schemat dawkowania w leczeniu padaczki u dorosłych i młodzieży od 13 roku życia.	66

## 12. Aneks

### 12.1. Charakterystyka ocenianej technologii wnioskowanej

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) firmy Adamed Sp. z o.o. [51].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N 03 A X 14.

Mechanizm działania: Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się być różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania *in vitro* wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie  $Ca^{2+}$  w neuronach, częściowo hamując prądy  $Ca^{2+}$  typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów  $Ca^{2+}$  zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto, w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetyracetam wiąże się w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG/odpowieź światła napadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetyracetamu.

Postać farmaceutyczna: Roztwór doustny w postaci bezbarwnego płynu.

Wskazania do stosowania:

- jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką,
- jako terapia wspomagająca leczenie:
  - napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką,
  - napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną,
  - napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Dawkowanie i sposób podawania: Roztwór doustny należy rozpuścić w szklance wody lub w butelce do karmienia dziecka. Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Dawka dobową powinna zostać podana w dwóch równodzielnych dawkach.

*Monoterapia: dorośli i młodzież od 16 roku życia:* Początkowa dawka lewetyracetamu wynosi 250 mg podawana 2 razy na dobę, która następnie zwiększa się do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg 2 razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę leku można zwiększać co 2 tygodnie o kolejne 250 mg 2 razy na dobę do osiągnięcia dawki maksymalnej równej 1500 mg 2 razy na dobę.



*Terapia wspomagająca: dorośli (≥ 18 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat) o masie ciała 50 kg lub więcej:* Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć w pierwszym dniu leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę dobową można zwiększyć do 1500 mg dwa razy na dobę. Dawkowanie można zmieniać, zwiększając lub zmniejszając dawkę dobową o 500 mg dwa razy na dobę, co dwa do czterech tygodni.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne piroolidonów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Vetira® (roztwór doustny, lewetyracetam) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Adamed Sp z o.o., Pieńków 149, 05-152 Czosnów, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19602.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ przedłużenia pozwolenia: 17 styczeń 2012.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17 styczeń 2012.

## **12.2. Charakterystyki refundowanych technologii opcjonalnych - komparatorów**

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin S® [tabletki do sporządzania zawiesiny/ do rozgryzania i żucia]**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamitrin S® (tabletki do sporządzania zawiesiny/ do rozgryzania i żucia, lamotrygina) firmy GlaxoSmithKline Export Ltd [68].

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe.

Kod ATC: N03AX09.

Mechanizm działania: Lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

Postać farmaceutyczna: Tabletki do sporządzania zawiesiny / do rozgryzania i żucia.

Wskazania do stosowania:

- dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej
  - leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych,

- napady związane z zespołem Lennox-Gastuta (w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączony do leczenia zespołu Lennox-Gastuta),
- dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do 12 lat
  - leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastuta,
  - monoterapia w typowych napadach nieświadomości
- dorośli w wieku 18 lat i powyżej
  - zaburzenia afektywne dwubiegunowe (zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresji).

Dawkowanie i sposób podawania w padaczce (dorośli i młodzież w wieku ): Tabletki do sporządzania zawiesiny / do rozgryzania i żucia Lamitrin S mogą być rozgryzane, rozpuszczone w niewielkiej ilości wody (co najmniej takiej, by pokryła całą tabletkę) lub połknięte w całości z niewielką ilością wody.

Zalecany schemat zwiększania dawek oraz dawki podtrzymujące u dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i powyżej przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na ryzyko wysypki, nie należy przekraczać zalecanych dawek lamotryginy: początkowej i podczas zwiększania dawek. W razie odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub dołączenia do schematu leczenia zawierającego lamotryginę leków przeciwpadaczkowych lub innych, należy rozważyć wpływ, jaki może to mieć na farmakokinetykę lamotryginy.

**Tabela 20. Schemat dawkowania w leczeniu padaczki u dorosłych i młodzieży od 13 roku życia.**

Schemat dawkowania	Tydzień 1 + 2	Tydzień 3 + 4	Zalecana dawka podtrzymująca
<b>Monoterapia</b>	25 mg podawanych raz na dobę	50 mg podawanych raz na dobę	100 – 200 mg/dobę podawanych w jednej lub dwóch równodzielnych dawkach. W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę początkową o 50 – 100 mg co 1 – 2 tygodnie do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie wymaga podania 500 mg/dobę.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Lamitrin S<sup>®</sup> (lamotrygina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9643, 7871, 7872, 12341, 7873, 12342.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 05.12.2002, 31.05.2007, 07.11.2007, 24.08.2010 (2 mg); 28.08.1998, 02.10.2003, 07.11.2007, 24.08.2010 (5 mg); 28.08.1998, 02.10.2003, 07.11.2007, 24.08.2010 (25 mg); 03.08.2006, 27.08.2010 (50 mg); 28.08.1998, 02.10.2003, 07.11.2007, 24.08.2010 (100 mg); 03.08.2006, 24.08.2010 (200 mg).

**Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol® [tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu; zawiesina doustna o standardowym uwalnianiu] oraz Amizepin PPH® [tabletki o standardowym uwalnianiu] (karbamazepina)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie kart Charakterystyki Produktu Leczniczego Tegretol® firmy Novartis Sp. z o.o. [52], [53] oraz karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin PPH® firmy Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA [121].

Grupa farmakoterapeutyczna: środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym.

Kod ATC: N 03 A F 01.

Mechanizm działania: Mechanizm karbamazepiny jest tylko częściowo poznany. Lek ten stymuluje błony komórek nerwowych w momencie wystąpienia nadpobudliwości. Hamuje powtarzalne wyładowania neuronów, zmniejsza również przewodność synaptyczną bodźców pobudzających. Głównym mechanizmem działania leku jest zapobieganie powtarzającym się wyładowaniom potencjałów zależnych od działania sodu w komórkach nerwowych, które uległy depolaryzacji poprzez warunkowaną zużyciem i napięciem blokadę kanałów sodowych.

Postać farmaceutyczna: Tabletki o standardowym uwalnianiu [121]. Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu [53]. Zawiesina doustna (o standardowym uwalnianiu) [52].

Wskazania do stosowania:

- padaczka – monoterapia oraz terapia wspomagająca:
  - napady częściowe złożone [52], [53], [121] lub proste [52], [53],
  - napady uogólnione toniczno-kloniczne [52], [53], [121],
  - mieszane postacie napadów [52], [53], [121];

lek jest nieskuteczny w napadach nieświadomości (*petit mal*) oraz mioklonicznych [52], [53];

- zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej),
- alkoholowy zespół abstynencji,
- idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (postacie typowe oraz nietypowe); idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego [52], [53], [121].

Dawkowanie i sposób podawania w padaczce (dorośli i młodzież):

**Produkt leczniczy Tegretol® Dorośli:** Początkowo dawka leku wynosi 100 do 200 mg raz lub dwa razy na dobę. Dawka początkowa powinna być zwiększana do uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego zazwyczaj do 400 mg podawanych 2 lub 3 razy na dobę. U niektórych pacjentów konieczne jest zastosowanie dawki 1600 lub 2000 mg/dobę.

**Dzieci:** U dzieci w wieku 4 lat lub mniej zalecana dawka początkowa wynosi 20 do 60 mg/dobę i może być ona zwiększana o 20-60 mg co drugi dzień. U dzieci powyżej 4 roku życia terapię można rozpocząć od dawki 100 mg/dobę i zwiększać ją o 100 mg w tygodniowych odstępach.

Dawka podtrzymująca wynosi 10 – 20 mg/kg masy ciała na dobę w dawkach podzielonych np.:

- do 1 roku życia: 100 – 200 mg/dobę (1 - 2 miarek zawiesiny doustnej),

- 1 do 5 roku życia: 200 – 400 mg/dobę (1 -2 miarek zawiesiny doustnej 2 razy na dobę),
- 6 do 10 roku życia: 400 – 600 mg/dobę (2 miarek zawiesiny doustnej 2 - 3 razy na dobę),
- 11 do 15 roku życia: 600 – 1000 mg/dobę (2-3 miarek zawiesiny doustnej 3 razy na dobę).

Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłku.

**Produkt leczniczy Amizepin PPH<sup>®</sup>** *Dorośli i dzieci powyżej 12 lat.* Początkowo 100 mg do 200 mg raz lub dwa razy na dobę. Dawkę zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych o 200 mg na dobę, w 3 lub 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, najczęściej do dawki 800 mg do 1200 mg na dobę. U dzieci w wieku 12-15 lat dawka dobową nie powinna być większa niż 1000 mg, a u pacjentów powyżej 15 lat nie większa niż 1200 mg. Niektórzy dorośli wymagają zastosowania produktu w dawce 1600 mg, a nawet 2000 mg na dobę. Dawkę dobową przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

*Dzieci w wieku 6-12 lat.* Początkowo 100 mg 2 razy na dobę. Dawkę zwiększać co tydzień o 100 mg na dobę w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego. Dawka dobową nie powinna być większa niż 1000 mg. Efekt terapeutyczny występuje zwykle po dawce od 400 mg do 800 mg na dobę. Dawkę dobową przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

*Dzieci w wieku 4-6 lat.* Początkowo od 10 do 20 mg/kg mc. na dobę w 2 do 3 dawkach podzielonych. Dawkę zwiększać co tydzień, w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego. Dawka dobową nie powinna być większa niż 35 mg/kg mc. Dawkę dobową przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Karbamazepinę można stosować w monoterapii lub równocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Podczas skojarzonego leczenia, karbamazepinę wprowadzać stopniowo, utrzymując taką samą lub niższą dawkę innego leku przeciwdrgawkowego z wyjątkiem fenytoiny, której dawkę należy zwiększyć przy równoczesnym stosowaniu karbamazepiny.

#### Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na:

- nadwrażliwość na karbamazepinę, inny lek o podobnej budowie chemicznej lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- blok przedsionkowo-komorowy,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego w wywiadzie,
- porfiria wątrobowa w wywiadzie,
- terapia przy użyciu inhibitora monoaminooksydazy.

Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktów leczniczych Tegretol<sup>®</sup> oraz Amizepin PPH<sup>®</sup> (karbamazepina) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Produkt leczniczy Tegretol<sup>®</sup> - Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Niemcy.

Produkt leczniczy Amizepin PPH<sup>®</sup> - Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3419 [52], 1202 [53], 16862 [121].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 08 grudnia 1994/28 lutego 2000/1 kwietnia 2005/10 lipca 2008 [52], 31 maja 1990/29 kwiecień 1999/28 czerwca 2004/12 maja 2005/5 czerwca 2008 [53], 24 maja 2010 [121].

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex® [tabletki o standardowym uwalnianiu] (kwas walproinowy)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Convulex® firmy GL Pharma [54].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych.

Kod ATC: N 03 A G 01.

Mechanizm działania: Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania walproinianu jest hamowanie kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelinie międzysynaptycznej. GABA, jako neuroprzebieg hamujący, zapobiega wyładowaniom pre- i postsynaptycznym i hamuje w ten sposób rozszerzanie się czynności drgawkowej.

Postać farmaceutyczna: Kapsułki miękkie, różowe, żelatynowe, owalne (150 i 300 mg) lub podłużne (500 mg) z odpowiednim nadrukiem (150 mg, 300 mg lub 500 mg).

#### Wskazania do stosowania:

- padaczka
  - leczenie napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości,
  - leczenie napadów ogniskowych w postaci: napadów z prostymi i złożonymi objawami,
  - napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespół Lennox i Gastauta.
- choroba afektywna dwubiegunowa: profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.

Dawkowanie i sposób podawania w padaczce (dorośli i młodzież): Zazwyczaj dawka dobową powinna być podzielona na kilka dawek. Podczas monoterapii kwasem walproinowym, całkowita dawka dobową może być również podana raz na dobę, wieczorem (do maksymalnie 15 mg/kg masy ciała na dobę). Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta oraz indywidualnej wrażliwości na walproinian. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowa kontrola stężenia produktu w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub nasilenia się działań niepożądanych.

*Monoterapia.* Dorośli: Dawka początkowa powinna wynosić od 5 do 10 mg/kg masy ciała na dobę, następnie powinna być stopniowo zwiększana o 5 mg/kg masy ciała w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli

napadów. Następuje to zwykle, gdy dawka wynosi od 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę. Jeśli kontrola napadów nie zostanie osiągnięta w podanej dawce można ją zwiększyć do 2500 mg na dobę.

Dzieci: Dawka początkowa u dzieci wynosi od 10 do 20 mg/kg masy ciała, a dawka podtrzymująca – między 20 a 30 mg/kg masy ciała.

*Dzieci o masie ciała większej niż 20 kg:* Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg na dobę i powinna być zwiększana o 5 mg/kg masy ciała w odstępach 3 – 7 dniowych, aż do osiągnięcia kontroli napadów, zwykle wynosi od 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

*Dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg:* Z uwagi na potrzebę dostosowania dawki u dzieci oraz ryzyko zachłyśnięcia, ta postać produktu leczniczego nie jest odpowiednia.

Pacjenci w podeszłym wieku: Farmakokinetyka walproinianu może być u pacjentów starszych zmieniona. Dawkowanie powinno być uzależnione od stopnia kontroli napadów drgawkowych.

Dobowe dawki podtrzymujące walproinianu sodu:

- 7 do 11 roku życia (około 20 – 40 kg masy ciała): 30 mg/kg masy ciała,
- 12 do 17 roku życia (około 40 – 60 kg masy ciała): 25 mg/kg masy ciała,
- Dorośli i osoby w podeszłym wieku ( powyżej 60 kg masy ciała): 20 mg/kg masy ciała.

U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub zaburzeniami czynności wątroby może okazać się konieczne zmniejszenie zalecanej dawki leku. Dawkowanie leku w tej populacji pacjentów powinno być dostosowane do klinicznego obrazu, ponieważ monitorowanie stężenia w osoczu może być mylące.

*Leczenie skojarzone.* Rozpoczęcie leczenia kwasem walproinowym powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. W przypadku kiedy kwas walproinowy stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, może być konieczne zwiększenie dawki kwasu walproinowego z 5 do 10 mg/kg masy ciała na dobę. Gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy, możliwe jest utrzymanie kontroli nad napadami za pomocą zredukowanej dawki kwasu walproinowego. Jeśli jednocześnie podawane były barbiturany i gdy obserwuje się uspokojenie (szczególnie u dzieci), dawka barbituranu powinna być zmniejszona.

#### Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na kwas walproinowy, walproinian sodu lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- ostre i przewlekłe zapalenie wątroby,
- stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby,
- porfiria.

Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Convulex® (kwas walproinowy) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

G.L. Pharma GmbH, Schloßplatz 1, A-8502 Lannach, Austria.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Convulex® 150, 150 mg, kapsułki - R/2443, Convulex® 300, 300 mg, kapsułki - R/2444, Convulex® 500 mg, kapsułki - R/0238.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Convulex® 150, 150 mg, kapsułki: 14.06.1999/06.06.2005/15.12.2008, Convulex® 300, 300 mg, kapsułki: 14.06.1999/14.06.2005/15.12.2008, Convulex® 500 mg, kapsułki: 08.03.1999/29.04.2004/15.12.2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 15 lutego 2010 roku.

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Orfiril® [tabletki o standardowym uwalnianiu] oraz Orfiril long® kapsułki o przedłużonym uwalnianiu] (walproinian sodu)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Orfiril® oraz Orfiril long® firmy Desitin Arzneimittel GmbH [55], [129].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe.

Kod ATC: N 03 A G 01.

Mechanizm działania: Walproinian sodu jest lekiem przeciwpadaczkowym niewykazującym podobieństwa strukturalnego do innych leków przeciwpadaczkowych. Działanie przeciwdrgawkowe kwasu walproinowego potwierdzono w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych i u ludzi. Przyjmuje się, że kwas walproinowy działa poprzez zwiększenie hamowania przekazywania w błonach komórek nerwowych za pośrednictwem GABA-zależnego efektu presynaptycznego i(lub) przez bezpośredni efekt postsynaptyczny na neuronalne kanały jonowe.

Postać farmaceutyczna: Tabletki dojelitowe [55]. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu [129].

#### Wskazania do stosowania:

- uogólnione napady padaczkowe w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych [55], [129],
- napady częściowe i wtórnie uogólnione [55], [129],
- leczenie skojarzone innych typów napadów (np.: częściowych prostych i złożonych, napadów wtórnie uogólnionych opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi) [129],
- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany; kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii [55], [129].

#### Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie jest indywidualne w zależności od odpowiedzi na leczenie. Leczenie należy monitorować przez oznaczenie stężenia walproinianu w osoczu krwi. U pacjentów z niewydolnością nerek należy brać pod uwagę zwiększenie stężenia wolnego kwasu walproinowego w osoczu krwi i odpowiednio zmniejszyć dawkę. Należy pamiętać o tym, że u noworodków w wieku poniżej 2 miesięcy okres półtrwania fazy eliminacji kwasu walproinowego może wynosić do 60 godzin. Należy to brać pod uwagę przy zwiększaniu dawki w leczeniu podtrzymującym.

W padaczkę należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewni optymalne zapobieganie wystąpieniu drgawek. Efekt terapeutyczny uzyskuje się zwykle przy stężeniach od 340 do 700  $\mu\text{mol/l}$  (50 do 100 mg/l). Początkowa dawka walproinianu sodu u dorosłych i u dzieci wynosi zwykle 5-10 mg/kg masy ciała i zwiększana jest w miarę potrzeby o 5 mg/kg masy ciała co 4-7 dni. Jeżeli są stosowane inne leki przeciwpadaczkowe, należy monitorować pacjenta w kierunku objawów toksycznych i oznaczać stężenie leku w osoczu krwi.

Średnie dawki dobowe w leczeniu podtrzymującym wynoszą: dzieci – 30 mg/kg masy ciała, młodzież – 25 mg/kg masy ciała, dorośli – 20 mg/kg masy ciała. Większe dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży wynikają z większego klirensu walproinianu w tych grupach pacjentów. Maksymalna dawka zalecana do stosowania u dorosłych wynosi 2400 mg/dobę. Rzadko konieczne jest stosowanie większych dawek, niż wymienione powyżej. W takich przypadkach należy pacjentów ściśle obserwować.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- pacjenci z chorobą wątroby obecnie lub w przeszłości i(lub) ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub trzustki,
- pacjenci z chorobą wątroby w wywiadzie rodzinnym,
- w przypadku śmierci rodzeństwa z powodu niewydolności wątroby w przebiegu leczenia walproinianem sodu,
- porfiria [55], [129],
- zaburzenia krzepnięcia [129].

Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktów leczniczych Orfiril<sup>®</sup> oraz Orfiril long<sup>®</sup> (walproinian sodu) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Desitin Arzenimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, D-22335 Hamburg, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4141, 4143, 4145 [55]; 9874, 9875, 9876, 9877 [129].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 5 maja 1999, 14-15 czerwca 2005, 12 grudzień 2008, 16 grudzień 2008 [55]; 19 maja 2003, 22 maja 2003, 31 maja 2007, 18 czerwca 2007, 30 października 2008 [129].

**Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono<sup>®</sup> (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Depakine Chrono<sup>®</sup> firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o. [56], [57].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe.

Kod ATC: N 03 A G 01.

Mechanizm działania: Walproinian sodu wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach napadów drgawkowych u zwierząt i w różnych typach padaczki u ludzi.



Doświadczalne i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Drugi polega na niebezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym lub ze zmianami stężenia neuroprzekazników albo bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu. Walproinian skraca czas trwania pośredniej fazy snu i jednocześnie wydłuża fazę wolną snu.

Postać farmaceutyczna: Tabletki powlekane o przedłużonym działaniu [56]. Granulat o przedłużonym uwalnianiu zawierający granulki o średnicy 350 – 450 µm [57].

#### Wskazania do stosowania:

- padaczka napady uogólnione: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne oraz napady nieświadomości,
- padaczka napady częściowe: proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespół Lennoxa-Gastauta,
- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest nietolerowany lub przeciwwskazany; kontynuacje leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.

Dawkowanie i sposób podawania: Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na podawanie produktu Depakine Chrono® w jednej dawce dobowej lub 2 dawkach na dobę. Jeśli istnieją wskazania, produkt Depakine Chrono® tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki. Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia). Dawka dobową produktu Depakine Chrono® powinna być ustalana w zależności od wieku i masy ciała, poza tym zawsze należy brać pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian. Podstawą ustalenia optymalnej dawki produktu Depakine Chrono® powinna być zawsze skuteczność kliniczna. Określenie stężenia leku w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze i powinno być wykonywane w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Za stężenia skuteczne walproinianu w surowicy krwi uznaje się 300 - 700 µmol/litr. Zmiana terapii na leczenie postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono®) - zaleca się (zgodnie z obecnym stanem wiedzy) utrzymanie takiej samej dawki dobowej.

*Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono® w padaczce.* W razie rozpoczynania leczenia produktem Depakine Chrono® jako jedynym lekiem przeciwpadaczkowym, dawkę należy zwiększać co 2-3 dni tak, aby po tygodniu osiągnąć średnią zalecaną dawkę. W razie wprowadzania produktu Depakine Chrono® u pacjentów już leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy stopniowo zwiększać dawkę produktu Depakine Chrono®, aż do osiągnięcia średniej zalecanej dawki w ciągu 2 tygodni. Następnie należy zmniejszyć dawkę pozostałych leków w stopniu zapewniającym optymalną kontrolę napadów drgawkowych lub ewentualnie zaprzestać ich stosowania. W razie konieczności dołączenia do terapii innych leków przeciwdrgawkowych, należy wprowadzać je stopniowo. Początkowa dawka dobową wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg masy ciała i powinna być zwiększana stopniowo co 2-3 dni po 5 mg/kg masy ciała do osiągnięcia dawki optymalnej. Zwykle dawka dobową wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. W razie konieczności dawka

dobowa może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli klinicznej stanu pacjenta.

*Dzieci powyżej 17 kg masy ciała.* Przeciętą dawką to 30 mg/kg masy ciała na dobę.

*Dorośli.* Przeciętą dawką to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

*Pacjenci w podeszłym wieku.* Farmakokinetyka leku może zmieniać się w stopniu niemającym istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii (kontrola napadów drgawkowych).

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na walproinian sodu lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- ostre i przewlekłe zapalenie wątroby,
- stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby,
- porfiria,
- jednoczesne stosowanie meflochiny.

Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktów leczniczych Depakine Chrono® (kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Sanofi Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Depakine Chrono® tabletki o przedłużonym uwalnianiu: R/6943, R/6944 [56]. Depakine Chrono® granulaty o przedłużonym uwalnianiu: 11950, 11949, 11948, 11947, 11946 [57].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Depakine Chrono® 300 tabletki o przedłużonym działaniu: 13 stycznia 1997/10 maja 2002/2 kwietnia 2007/24 stycznia 2008 [56]. Depakine Chrono® 500 tabletki o przedłużonym działaniu: 21 stycznia 1997/10 maja 2002/2 kwietnia 2007/24 stycznia 2008 [56]. Depakine Chrono® granulaty o przedłużonym uwalnianiu: 5 grudnia 2005.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 27 stycznia 2011 [56], 27 września 2011 [57].

## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.