



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam), roztwór doustny  
we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów  
częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych  
u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną  
padaczką**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-DS-4350-5

Data ukończenia: 29 sierpnia 2013 r.

**Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej**

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CBZ** – karbamazepina

**EQ-5D** – kwestionariusz EuroQol, narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

**LCI** - ang. *lower confidence interval*; Dolna granica przedziału ufności

**LEV** – lewetyracetam

**LTG** – lamotrygina

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

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

**OXC** – okskarbazepina

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

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

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

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

**TPM** – topiramata

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

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

**UCI** - ang. *upper confidence interval*; Górna granica przedziału ufności

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

**VPA** – walproinian

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**, Polska

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	19
2.5.2. Status rejestracyjny .....	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	41
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	41
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	41
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	51
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	54
3.4. Ograniczenia analizy klinicznej wg. Wnioskodawcy .....	54
3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	55
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>56</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	56
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	57
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	65
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	66
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	66
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	69
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	69

---

<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>70</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	73
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	73
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	77
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	77
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>78</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>78</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>79</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	79
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	81
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>81</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>82</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>84</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>87</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>88</b>



Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: **Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

**Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów k/Warszawy**

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Actavis Group PTC ehf – Levetiracetam Actavis
2. GlaxoSmithKline Export Ltd – Levetiracetam GSK
3. Apotex Europe B.V. – Levetiracetam Apotex
4. Astron Research Limited – Levetiracetam Astron
5. Aurobindo Pharma (Malta) Limited – Levetiracetam Aurobindo
6. AXXON Sp. z o.o. – Zelta
7. Biofarm Sp. z o.o. – Eliptus
8. Bluefish Pharmaceuticals AB – Levetiracetam Bluefish
9. EGIS Pharmaceuticals PLC – Epiletam
10. Ewopharma International, s.r.o. – Lewetyracetam Ewopharma
11. FirstGenerixInternational GmbH – Levetiracetam FGX
12. G.L. Pharma GmbH – Levebon
13. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. - Trund
14. Lupin (Europe) Ltd. – Levetiracetam-Lupin
15. Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o. – Levetiracetam Zdrovit
16. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Lewetyracetam-neuraxpharm
17. Orion Corporation – Levetiracetam Orion
18. Pfizer Europe MA EEIG – Levetiracetam Pfizer
19. PharmaSwiss Česká republika s.r.o. – Levetiracetam PharmaSwiss
20. Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A. – Cezarius
21. Ranbaxy Poland Sp. z o.o. – Levetiracetam Ranbaxy
22. Sandoz GmbH – Dretacen
23. Sigillata Limited – Noepix
24. STADA Arzneimittel AG – Levetiracetam STADA
25. SUN-FARM Sp. z o.o. – Levelept
26. SVUS Pharma a.s. – Pterocyn
27. SymPhar Sp. z o.o. – Symetra
28. Tabuk Poland Sp. z o.o. – Altein
29. Teva Pharmaceuticals – Levetriracetam Teva
30. UCB Pharma SA – Keppra
31. Vipharm S.A. – Kapidokor
32. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Etibral
33. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG – Levetiragamma
34. Zentiva k.s. – Normeg



Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Desitin Arzneimittel GmbH - Orfiril (walpronian sodu)
  2. Desitin Arzneimittel GmbH – Timonil (karbamazepina)
  3. Generics UK Ltd – Karbagen (okskarbazepina)
  4. G.L. Pharma GmbH – CONVULEX (kwas walproinowy)
  5. G.L. Pharma GmbH – Neurotop (karbamazepina)
  6. Novartis Pharma GmbH – (Tegretol karbamazepina)
  7. Orion Corporation – Absenor (walpronian sodu)
  8. Sanofi-Aventis France – Depakine (walpronian sodu)
  9. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – CLONAZEPAMUM TZF (klonazepam)
  10. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Finlepsin (karbamazepina)
  11. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A – PHENYTOINUM WZF (fenytoina)
  12. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Amizepin (karbamazepina)
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 07.06.2013 r. znak: MZ-PLR-460-14222-14/JA/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia cen urzędowych produktów leczniczych:

- Vetira, Levetiracetam; roztwór doustny, 100 mg/ml; 1 butelka po 300 ml + strzykawka o poj. 10 ml; kod EAN: 5909990935901

we wskazaniu: Leczenie padaczki w I rzucie.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- Zastosowanie produktu leczniczego Vetira® w postaci roztworu doustnego (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza problemu decyzyjnego, Centrum HTA; ██████████ ██████████ Kraków, kwiecień 2013,
- Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów; Przegląd systematyczny badań, Centrum HTA; ██████████ ██████████, Kraków, kwiecień 2013,
- Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów od 16 lat w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, centrum HTA; ██████████ ██████████, Kraków, kwiecień 2013,
- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Centrum HTA; ██████████ ██████████, Kraków, kwiecień 2013,
- Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira® (EAN 5909990935901) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w warunkach polskich, Analiza racjonalizacyjna, Centrum HTA, ██████████ ██████████, Kraków, kwiecień 2013.

Przedłożone analizy nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Dnia 28.06.2013 r. pismem znak: AOTM-DS-4350-5(2)/LB/2013 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach

przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-460-16004-96/JA/13; podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. W dniu 15.07.2013 r. do Agencji wpłynęły uzupełnione analizy wraz z pismem znak: MZ-PLR-460-14222-14/JA/13. Na tej podstawie zmienione zostało wskazanie do stosowania leku na *monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką*

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

Przedmiotowa technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<b>Lamotrygina</b>		
Lamitrin (lamotrygina) we wskazanileczenie padaczki w I rzucie	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lamitrin (lamotryginum) tabletek 25 mg; 30 tab., we wskazaniu leczenie padaczki w pierwszym rzucie, w obrębie istniejącej grupy limitowej, przy ryczałtowym poziomie odpłatności. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność lamotryginy jest porównywalna z lekami pierwszego rzutu: karbamazepiną i walproinianem, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa i niższych kosztach leczenia.
Lamitrin (lamotrygina) we wskazanileczenie padaczki w I rzucie	Rekomendacja nr 6/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lamitrin (lamotryginum) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. <u>Uzasadnienie:</u> Lamotrygina posiada udowodnioną skuteczność, porównywalną ze stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu lekami pierwszego rzutu: karbamazepiną i walproinianem i profil bezpieczeństwa porównywalny z karbamazepiną oraz korzystniejszy niż walproinianu. Równocześnie koszty leczenia lamotryginą są niższe niż terapia komparatorami
<b>Lewetyracetam</b>		
Levetiracetam GSK (lewetiracetam) we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2013, 8/2013, 9/2013, 10/2013 z 21 stycznia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam GSK (lewetiracetam) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie". <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.
Levetiracetam GSK (lewetiracetam) we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie	Rekomendacja nr 7/2013 z 21 stycznia 2013 r	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam GSK (lewetiracetam) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Na podstawie analizy dostępnych publikacji należy wnioskować, że skuteczność terapii lewetiracetamem oraz jakość życia pacjentów są porównywalne z terapią karbamazepiną. W obydwu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji oraz istotną statystycznie redukcję nasilenia napadów padaczkowych, a także istotny statystycznie spadek nasilenia lęku po 4-6 tygodniach leczenia. Obliczenia przeprowadzone na potrzeby oceny wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lewetiracetamem a karbamazepiną w odniesieniu do wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem. Natomiast koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe niż koszty leczenia obecnie stosowanymi lekami refundowanymi we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie.
Levetiracetam Teva (lewetiracetam) we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2012, 118/2012, 119/2012, 220/2012, 221/2012, 222/2012, 223/2012, 224/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (lewetiracetam) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych przy porównywalnych wynikach.
Levetiracetam Teva (lewetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów	Rekomendacja nr 108/2012, 109/2012, 110/2012, 111/2012, 112/2012, 113/2012, 114/2012, 115/2012 z dnia	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva (lewetiracetamum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką	12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	z nowo rozpoznaną padaczką. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu „monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że levetiracetam wykazuje skuteczność porównywalną z aktualnie refundowanymi komparatorami. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic również w przypadku oceny jakości życia pomiędzy grupami pacjentów przyjmującymi levetiracetam i komparatory oraz w ogólnej ocenie zdrowia. Brak jest danych wskazujących na istnienie ważnych klinicznie grup pacjentów, u których lek ten byłby szczególnie skuteczny lub byłby jedynym możliwym do stosowania. Jednocześnie koszty leczenia lewetiracetamem są wyższe od terapii obecnie stosowanych.
<b>Lakozamid</b>		
Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie	Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 17/3/2012 roku	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat.
Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat. <u>Uzasadnienie:</u> Padaczka lekooporna jest poważnym i niezadkim problemem klinicznym. Odrębny mechanizm działania lakoamidu (pomimo że niedokładnie poznany) jest szansą dla tej grupy chorych, która nie odpowiada na dostępne leczenie. Ponieważ przyczyny lekooporności nie są do końca wyjaśnione, u niektórych pacjentów stosowanie lakoamidu może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat.
Lakozamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna1 rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Lakozamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznanym mechanizmie działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakoamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.
<b>Zonisamid</b>		
Zonisamid (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione	Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna1 rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądy piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.
<b>Lamotrigina, Lewetyracetam, Topiramet</b>		
Objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania	Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2012 z dnia	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

<p>odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12</p>	<p>23 kwietnia 2012 r.</p>	<p>Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12.  <u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na fakt, że przedmiotowe produkty lecznicze są wszystkie lekami generycznymi produktów już objętych refundacją w takim samym zakresie zastosowania off-label, Agencja odstąpiła od oceny efektywności klinicznej – zasadne jest założenie, że produkty generyczne nie wnoszą dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu z refundowanymi odpowiednikami, natomiast korzyść z ich włączenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wynika z potencjalnych oszczędności dla płatnika publicznego, związanych z zastępowaniem droższych produktów leczniczych przez produkty o niższych cenach. Rada Przejrzystości zauważa, że w przypadku produktów leczniczych posiadających refundację w tym samym wskazaniu odpowiedni lub inny produkt leczniczy, nie jest spełnione kryterium art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji: „brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych”.                  Wszystkie oceniane leki zawierają substancje czynne obecne już w produktach aktualnie finansowanych ze środków publicznych, w większości we wskazaniach pozarejestacyjnych wymienionych w zleceniu.</p>
<b>Pregabalina</b>		
<p>Pregabalina (Lyrica®)</p>	<p>Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej                  07/2007</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej.  <u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w padaczce.</p>
<b>Zonegran</b>		
<p>Zonisamid (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione</p>	<p>Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.  <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Padaczka to występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów, prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Muszą się one powtarzać spontanicznie, pojedynczego napadu nie można bowiem uznać za padaczkę. Terminem „padaczka” określa się bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo różnorodnym patomechanizmie. Pod względem czynników etiologicznych padaczki tradycyjnie były dzielone na idiopatyczne, objawowe i skrytopochodne. Ten ogólny podział stał się dość anachroniczny, biorąc pod uwagę postęp nauki, szczególnie w zakresie badań genetycznych. Specjalna Komisja ds. Klasyfikacji i Terminologii

Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej zaproponowała nowy podział etiologiczny obejmujący trzy kategorie: „genetyczne”, strukturalne/metaboliczne oraz przyczyny nieznane. Kategorie te odnoszą się do zespołów charakteryzujących się zarówno napadami uogólnionymi, jak i częściowymi lub o symptomatologii mieszanej. Termin „uwarunkowane genetycznie” odnosi się do zespołów padaczkowych, w których istnieje udowodniony defekt genetyczny, a padaczka jest osiowym objawem chorobowym. W tej kategorii mieszczą się również przypadki, w których obserwuje się wyraźne tło rodzinne występowania padaczki, nawet gdy nie wykonano odpowiednich badań molekularnych potwierdzających specyficzną mutację. Drugą zasadniczą grupą są zespoły padaczkowe o uwarunkowaniu strukturalnym/metabolicznym. Jest to bardzo duża grupa zespołów padaczkowych, w których napady padaczkowe są wynikiem działania przyczyn zewnętrznych w interakcji z wewnętrzną predyspozycją warunkowaną genetycznie. Te zespoły chorobowe wiążą się ze znanymi, nabytymi czynnikami uszkodzającymi strukturę ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co może wywoływać inne zaburzenia neurologiczne. Do tej grupy należą także zespoły chorobowe, które mogą być uwarunkowane genetycznie, takie jak na przykład stwardnienie guzowate, w którym padaczka jest objawem chorobowym towarzyszącym bardziej złożonym zaburzeniom, często o charakterze układowym w odniesieniu do innych tkanek i narządów. Kolejna kategoria etiologiczna — „nieznane” — obejmuje wiele zespołów, w których mimo zastosowania dostępnych metod diagnostycznych nie udaje się ustalić bezpośredniego czynnika etiologicznego i brakuje przesłanek do warunkowania genetycznego.

### **Epidemiologia**

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

### **Etiologia i patogeneza**

Przyczyny występowania padaczki są różnorodne, zarówno wrodzone, jak i nabyte. Wśród czynników wrodzonych należy wymienić choroby metaboliczne, aberracje chromosomalne, wady mózgu. Przyczyną padaczki mogą być powikłania infekcji wrodzonych następstwa nieprawidłowego przebiegu ciąży i porodu (np. encefalopatia niedotlenieniowa - niedokrwienna, krwawienia wewnątrzczaszkowe), urazy czaszkowo-mózgowe, malformacje naczyń mózgowych, zatrucia czy neuroinfekcje (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu). Wówczas jest to przykład padaczki objawowej. Istnieje również grupa padaczek, w których podłoże genetyczne odgrywa zasadniczą rolę. Do chwili obecnej udało się zidentyfikować wiele genów, których mutacje odpowiedzialne są za występowanie padaczek, tzw. idiopatycznych.

### **Klasyfikacja ICD-10 D69.3**

### **Obraz kliniczny**

Istnieje ok. 40 postaci klinicznych napadów padaczkowych i ok. 20 możliwych przyczyn wywołujących napady niepadaczkowe. Klasyfikacja napadów padaczkowych jest podstawą klinicznego rozpoznania, leczenia i rokowania. Obowiązująca koncepcja klasyfikacji oparta jest na lepszym zrozumieniu padaczki,

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

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

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

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

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

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

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

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

Uogólniony napad toniczno-kloniczny – dochodzi w nim do utraty świadomości, upadku z pozycji stojącej lub siedzącej; następnie w fazie tonicznej napadu skurcz lub usztywnienie całego ciała z wykrzywieniem twarzy. W fazie klonicznej napadu początkowo obserwowane są mioklonie a następnie rytmiczne kloniczne



skurcze całego ciała. Napad kończy się rozluźnieniem mięśni stopniowym odzyskaniem świadomości. Napad pokryty jest niepamięcią.

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

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

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

## Leczenie i cele leczenia

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

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

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się od podania jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni, zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku. Rekomendacje SIGN podają, że lekami z wyboru w monoterapii padaczki ogniskowej z wtórnym uogólnieniem lub bez niego są: karbamazepina,

<sup>1</sup> [http://www.ppn.viamedica.pl/darmowy\\_pdf.phtml?indeks=28&indeks\\_art=314](http://www.ppn.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=28&indeks_art=314)

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

## **Rokowanie**

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

W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć:

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

Różne kategorie etiologiczne wykazują ścisły związek z poszczególnymi zespołami padaczkowymi oraz z długoterminowym rokowaniem. Zaproponowano 4 główne kategorie rokownicze: pierwsza to padaczki łagodne (20–30%), na przykład łagodna padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna padaczka rolandyczna, w której remisja występuje po kilku latach i często leczenie nie jest konieczne. Druga grupa to padaczki farmakowrażliwe (30%), na przykład większość zespołów z napadami nieświadomości, gdzie uzyskuje się łatwą kontrolę napadów po zastosowaniu leczenia i często dochodzi do spontanicznej remisji po kilku latach, a także padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi po przebudzeniu. Trzecia grupa to padaczki farmakozależne (20%), na przykład młodzieńcza padaczka miokloniczna oraz padaczki częściowe skrytopochodne i objawowe, gdzie uzyskuje się kontrolę napadów pod wpływem leczenia, ale spontaniczna remisja jest mało prawdopodobna. Do czwartej grupy należą padaczki lekooporne (13–17%), cechujące się złym rokowaniem. Należy tu większość zespołów o etiologii skrytopochodnej lub objawowej często wiążące się z objawami deficytu neurologicznego, takie jak zespół Lennox-Gastauta, zespół Westa,

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

postępujące padaczki miokloniczne, epilepsja *partialis continua*, padaczka płata skroniowego na tle stwardnienia hipokampa i inne.<sup>2</sup>

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Vetira roztwór doustny 100mg/ml EAN: 5909990935901
Substancja czynna	lewetyracetam
Droga podania	roztwór doustny
Mechanizm działania	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. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 2012-01-17 2. 2012-01-17
Wnioskowane wskazanie	monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Początkowa dawka wynosi 250 mg dwa razy na dobę, którą po dwóch tygodniach stosowania należy zwiększyć do początkowej dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co dwa tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt Vetira jest wskazany jako terapia wspomagająca: <ul style="list-style-type: none"> <li>· w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.</li> <li>· w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną.</li> <li>· w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.</li> </ul>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne związki pochodne pirolidonów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE
-----------------------	-----

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012	W pierwszej linii leczenia napadów częściowych u dzieci, młodzieży i dorosłych, u pacjentów nowozdiagnozowanych, lekiem w pierwszej linii leczenia jest karbamazepina i lamotrygina; lewetyracetam został uznany za lek nieefektywny kosztowo (cena z czerwca 2011). Jeśli karbamazepina i lamotrygina są niewłaściwe lub nietolerowane należy zastosować lewetyracetam, okskarbazepinę lub walproinian sodu. Jeśli te leki okażą się nieskuteczne należy zastosować dodatkowy lek z tych pięciu. W terapii adjuwantowej napadów częściowych opornych u dzieci, młodzieży i dorosłych należy stosować karbamazepinę, klobazam, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, walproinian sodu lub topiramát.
Wielka Brytania	National Health Service (NHS), National Clinical Guideline Centre (NCGC), 2012	W monoterapii nowozdiagnozowanej padaczki należy stosować: - w przypadku napadów częściowych – karbamazepinę, octan eslikarbazepiny, lakozamid, lamotryginę, lewetyracetam, pregabalinę i zonisamid - w przypadku napadów uogólnionych – lamotryginę, lewetyracetam, walproinian sodu i zonisamid
Stany Zjednoczone	Epilepsy Society, 2011	W napadach częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych leki pierwszej linii leczenia to: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina; natomiast, preparaty, które powinny być stosowane jako terapia adjuwantowa to: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu i topiramát.
	International League Against Epilepsy (ILAE), 2003	W napadach częściowych lekami skutecznymi lub efektywnymi u dorosłych wg ILAE są karbamazepina, fenytoina i walproinian, prawdopodobnie skuteczne lub efektywne są gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, topiramát i wigaabatryna. Nie ma danych lub danych wiarygodnych dot. skuteczności acetazolamidu, hormonu adrenokortykotropowego, barbeksaklonu, klobazamu, klorazepamu, diazepamu, etosuksymidu, etoiny, febamatu, lewetyracetamu, lorazepamu, mefenytoiny, metabarbitalu, metsuksymidu, nitrazepamu, fenacetamidu, feneturtydu, fensuksymidu, pregabalinę, progabidu, sultiamu, tiagabiny, zonisamidu i kwasu 4-amino-3-hydroksymasłowego w monoterapii u osób dorosłych z nowozdiagnozowanymi lub nieleczonymi częściowymi napadami.
Wielka Brytania	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2003	Karbamazepina, walproinian sodu, lamotrygina i okskarbazepina mogą być traktowane jako leki pierwszej linii leczenia napadów częściowych i wtórnych uogólnionych.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	W Polsce do leczenia padaczki są zarejestrowane następujące leki CBZ, VPA, PHT, lamotrygina (LTG) okskarbamazepina (Oxy-CBZ), topiramate (TPM). CBZ stosowana jest u ok. 30%, VPA 30%, LTG 15%, Oxy-CBZ 7%, TPM 8%, Lev 8%, PHT 1%	Nie ma takiej technologii. Można spodziewać się, że zmniejszy się odsetek chorych leczonych CBZ i VPA ale nie będą to różnice bardzo duże.	Prawdopodobnie któryś z generyków lamotryginy	W leczeniu padaczki trudno mówić o najskuteczniejszej metodzie leczenia, każdy lek ma trochę inny mechanizm działania. Skuteczne leczenie zależy od odpowiedniego doboru leku pod kątem rodzaju napadów. LEV na pewno charakteryzuje się dużą skutecznością, ale jest ona podobna jak VPA, CBZ	Przez międzynarodowe grupy ekspertów, NICE i inne instytucje jako leki I-szego rzutu rekomendowane są CBZ, VPA, LEV, LTG
<b>Dr Sławomir Wawrzyniak</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii (Kujawsko-Pomorskie)	W Polsce są obecnie zarejestrowane 2 preparaty Keppra i Levetiracetam Actavis w formie roztworu doustnego	Jest to nowa forma podania leku, wcześniej nie stosowana, dająca większe możliwości optymalizacji leczenia chorego z padaczką.	Convulex syrop, ale jest to lek o innym mechanizmie działania i u części chorych źle tolerowany wymaga zmiany	Karbamazepina, kwas walproinowy	
<b>Dr Sergot – Martynowska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej	Najczęściej w padaczce częściowej stosowana jest CBZ – 30-40% następnie VPA – 30%, LTG – 15% oraz rzadziej TPM i Oxy-CBZ	Nie ma obecnie takiej technologii, może w minimalnym stopniu zmniejszyłby się odsetek leczonych CBZ i VPA	CBZ i VPA biorąc pod uwagę koszt leków	Wg mojej opinii i doświadczenia najbardziej skuteczne są preparaty CBZ i Oxy-CBZ dobra skuteczność terapeutyczna, dobra tolerancja leku, niewiele objawów niepożądanych	W nowo rozpoznanej padaczce z napadami częściowymi rekomendowane są jako leki I rzutu CBZ i VPA
<b>Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Karbamazepina, Keppra, Lamotrygina; odsetek leczonych chorych zależy od sytuacji klinicznej i doświadczeń własnych leczącego		Amizepina	Osobnicza podatność i właściwość jak również leczenie współistniejące innych schorzeń warunkuje skuteczność	Karbamazepina, Levetiracetam, Lamotrygina

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Acidum valproicum	Convulex , kaps. miękkie, 500 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990023813	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	38,02	46,1	46,1	Padaczka	ryczałt	3,56
	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 kaps.	5909990244317		15,39	19,12	14,09			8,23
	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416		22,32	28,17	28,17			3,2
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	30 tabl. (blist.)	5909990694327	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	13,74	17,5	14,5	Padaczka	ryczałt	6,2
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990694426		18,89	24,17	24,17			3,2
	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	30 sasz.po 303 mg	5909990425693		5,32	6,84	4,83			5,21
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754		44,76	52,92	48,34			7,78
	Depakine Chronosphere 250 , granulat o przedłużonym uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709		13,31	16,64	12,09			7,75
	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730		22,38	27,66	24,17			6,69

	uwalnianiu, 333,30+145,14 mg								
	Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747		33,57	40,32	36,26		7,26
	ValproLEK 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,2+0,087 g	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	5909990619658		10,3	14,07	14,07		3,2
	ValproLEK 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,333+0,145 g	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	5909990619672		17,63	22,9	22,9		3,2
Carbamazepinum	Amizepin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	5910000000000	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,45	14,46	10,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	7,22
	Finlepsin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	5910000000000		10,97	13,98	10,44		6,74
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	5910000000000		10,97	13,98	10,44		6,74
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	5910000000000		12,51	16,01	12,53	Padaczka	6,68
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	5910000000000		21,66	26,51	20,89		8,82
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	5910000000000		13,74	17,74	15,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	5,27
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blisť. po 10 szt.)	5910000000000		25,07	31,33	31,33	Padaczka	3,2



	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5910000000000	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	7,24	9,74	8,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,32
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5910000000000		16,71	21,55	21,55			3,2
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5910000000000	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,71	15,72	10,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		8,48
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5910000000000		12,85	16,36	12,53	Padaczka		7,03
	Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5910000000000		9,16	11,54	7,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		6,91
	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5910000000000	13,97	17,98	15,67	Padaczka	5,51		
	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5910000000000	25,73	31,99	31,33		3,86		
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl. , 2 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5910000000000	158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - benzodiazepiny	8,59	11,66	11,66	Padaczka	ryczałt	3,2
	Clonazepamum TZF, tabl. , 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5910000000000		4,35	5,21	2,92			5,21
Diazepamum	Diazepam Desitin, roztwór doodbytniczy, 10 mg	5 wlew.a 2,5 ml	5910000000000	181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki )	19,23	24,58	24,58	Padaczka	ryczałt	3,2
	Diazepam Desitin, roztwór doodbytniczy, 5 mg	5 wlew.a 2,5 ml	5910000000000		17,74	21,13	12,29			12,04
	Relanium, zawiesina doustna, 2 mg/5ml	100 g	5910000000000	181.2, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doustnego	5,72	7,94	7,94			3,2
	Relsed, mikrowłewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5910000000000	181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki )	17,06	20,45	12,29			11,36

	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	5 wlew.a 2,5 ml	5910000000000		19,69	25,04	24,58			3,66
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	100 kaps.	5910000000000	157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	33,62	41,16	41,16	Padaczka	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamilept, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	20,61	26,19	26,19	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
	Lamilept, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		10,3	13,86	13,86			3,2
	Lamilept, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		5,14	7,18	7,18			3,2
	Lamitrin, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		24,04	27,6	14,36			16,44
	Lamitrin, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		27,48	33,06	28,72			7,54
	Lamitrin, tabl. , 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5910000000000		56,1	64,71	57,44			10,47
	Lamitrin, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		13,74	15,78	7,18			11,8
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	7,85	8,36	1,57	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	8,36
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		17,17	19,56	7,87			14,89
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5910000000000		68,69	74,97	31,46			46,71

Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5910000000000	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	15,51	20,11	20,11	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	3,2
	Cezarius, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5910000000000		33,28	40,43	40,22			3,41
	Cezarius, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5910000000000		51,83	60,98	60,33			3,85
	Cezarius, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5910000000000		70,6	81,3	80,44			4,42
	Eliptus, tabl. powl., 250 mg	50 szt	5910000000000		17,63	22,23	20,11			5,32
	Eliptus, tabl. powl., 250 mg	100 szt	5910000000000		35,26	42,41	40,22			5,39
	Eliptus, tabl. powl., 500 mg	50 szt	5910000000000		35,26	42,41	40,22			5,39
	Eliptus, tabl. powl., 500 mg	100 szt	5910000000000		70,62	81,32	80,44			4,44
	Eliptus, tabl. powl., 750 mg	50 szt	5910000000000		52,89	62,04	60,33			4,91
	Eliptus, tabl. powl., 750 mg	100 szt	5910000000000		105,78	118,93	118,93			5,33
	Eliptus, tabl. powl., 1000 mg	50 szt	5910000000000		70,52	81,23	80,44			4,35
	Eliptus, tabl. powl., 1000 mg	100 szt	5910000000000		141,04	155,74	155,74			7,11
	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5910000000000		16,9	21,5	20,11			4,59
	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5910000000000		34,15	41,3	40,22			4,28
	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5910000000000		34,15	41,3	40,22			4,28
	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5910000000000		70,6	81,3	80,44			4,42
	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5910000000000		52,09	61,24	60,33			4,11
Levetiracetam Actavis, tabl. powl.,	100 tabl.	5910000000000	109,43	122,58	120,66	7,25				

	750 mg								
	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 1000 mg	50 tabl.	5910000000000		70,6	81,3	80,44		4,42
	Levetiracetam Actavis, tabl. powł., 1000 mg	100 tabl.	5910000000000		148,76	163,46	160,88		9,69
	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 250 mg	50 tabl.	5910000000000		22,32	26,93	20,11		10,02
	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5910000000000		44,65	51,8	40,22		14,78
	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 750 mg	50 tabl.	5910000000000		66,97	76,12	60,33		18,99
	Levetiracetam Apotex, tabl. powł., 1000 mg	50 tabl.	5910000000000		85,86	96,56	80,44		19,68
	Levetiracetam GSK, tabl. powł., 250 mg	50 tabl.	5910000000000		29,82	34,42	20,11		17,51
	Levetiracetam GSK, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5910000000000		60,29	67,44	40,22		30,42
	Levetiracetam GSK, tabl. powł., 750 mg	50 tabl.	5910000000000		90,73	99,88	60,33		42,75
	Levetiracetam GSK, tabl. powł., 1000 mg	50 tabl.	5910000000000		121,15	131,86	80,44		54,98
	Levetiracetam Orion, tabl. powł., 250 mg	50 szt.	5910000000000		17,29	21,89	20,11		4,98
	Levetiracetam Orion, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5910000000000		34,58	41,73	40,22		4,71
	Levetiracetam Orion, tabl. powł., 500 mg	100 szt.	5910000000000		69,14	79,85	79,85		3,56
	Levetiracetam Orion, tabl. powł., 750 mg	50 szt.	5910000000000		52,95	62,11	60,33		4,98
	Levetiracetam Orion, tabl. powł.,	50 szt.	5910000000000		69,14	79,85	79,85		3,56

	1000 mg									
	Levetiracetam Orion, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	5910000000000		139,67	154,37	154,37			7,11
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5910000000000		16,79	21,4	20,11			4,49
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5910000000000		34,15	41,3	40,22			4,28
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5910000000000		34,15	41,3	40,22			4,28
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5910000000000		70,6	81,3	80,44			4,42
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5910000000000		52,09	61,24	60,33			4,11
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5910000000000		109,43	122,58	120,66			7,25
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5910000000000		70,6	81,3	80,44			4,42
	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5910000000000		148,76	163,46	160,88			9,69
	Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5910000000000		51,24	58,39	40,22			21,37
	Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5910000000000		102,48	113,18	80,44			36,3
	Symetra, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5910000000000		16,72	21,32	20,11			4,41
	Symetra, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5910000000000		34,11	41,26	40,22			4,24
	Symetra, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5910000000000		51,97	61,12	60,33			3,99
	Symetra, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5910000000000		70,52	81,23	80,44			4,35
	Trund, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5910000000000		16,79	21,4	20,11			4,49
	Trund, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5910000000000		34,15	41,3	40,22			4,28
	Trund, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5910000000000		70,64	81,35	80,44			4,47

	Trund, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5910000000000		52,09	61,24	60,33			4,11
	Trund, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5910000000000		70,64	81,35	80,44			4,47
	Trund, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5910000000000		148,76	163,46	160,88			9,69
	Vetira, tabl. powl., 250 mg	50 tabletek	5910000000000		26,9	31,5	20,11			14,59
	Vetira, tabl. powl., 500 mg	50 tabletek	5910000000000		53,81	60,96	40,22			23,94
	Vetira, tabl. powl., 750 mg	50 tabletek	5910000000000		80,71	89,86	60,33			32,73
	Vetira, tabl. powl., 1000 mg	50 tabletek	5910000000000		107,61	118,31	80,44			41,43
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powl., 200 mg	40 tabl.	5910000000000	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	10,54	12,83	7,51	Padaczka	ryczałt	8,52
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 tabl.	5910000000000	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	59,53	70,33	70,33	Padaczka	ryczałt	3,56
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 tabl.	5910000000000		34,34	42,51	42,51			3,2
	Convulex , syrop, 50 ml	100 ml	5910000000000	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	9,11	10,6	4,69	Padaczka	ryczałt	9,11
	Depakine , syrop, 288,2 mg/5ml	150 ml	5910000000000		13,61	16,04	8,12			11,12
	Orfiril 150, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5910000000000		10,91	13,08	7,04			9,24
	Orfiril 300, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5910000000000		14,9	18,64	14,09			7,75
	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	50 tabl.	5910000000000	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	26,61	31,89	24,17	Padaczka	ryczałt	10,92

	Orfiril 600, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5910000000000	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	25,06	30,9	28,17	Padaczka	ryczałt	5,93
	Orfiril long 1000, minisaszetki, 1000 mg	50 minisasz.	5910000000000	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	62,62	73,41	73,41	Padaczka	ryczałt	3,56
	Orfiril long 150, kaps., 150 mg	50 kaps.	5910000000000	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	13,28	16,62	12,09	Padaczka	ryczałt	7,73
	Orfiril long 300, kaps., 300 mg	50 kaps.	5910000000000	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	26,61	31,89	24,17	Padaczka	ryczałt	10,92
	Orfiril long 500, minisaszetki, 500 mg	50 minisasz.	5910000000000	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	37,21	44,43	40,28	Padaczka	ryczałt	7,35
	Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny , 300 mg/5ml	250 ml	5910000000000	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	22,73	26,47	14,09	Padaczka	ryczałt	15,58
Phenobarbitalum	Luminalum, czopki, 15 mg	10 czop. (2 blist.po 5 szt.)	5910000000000	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego	2,28	3,19	3,19	Padaczka	ryczałt	3,19
	Luminalum, tabl. , 100 mg	10 tabl.	5909990148813	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	4,66	6,51	6,5	Padaczka	ryczałt	3,21
	Luminalum UNIA, tabl. , 100 mg	10 tabl.	5909990260614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	4,64	6,5	6,5	Padaczka	ryczałt	3,2
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl. , 100 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990812615	156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenytoina	11,45	15,24	15,24	Padaczka	ryczałt	3,2
Primidonum	Mizodin, tabl. , 250 mg	60 tabl.	5909990093519	155.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - primidon	16,83	21,69	21,69	Padaczka	ryczałt	3,2

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla lewetyracetamu (Vetira®, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych w populacji pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w analizie wnioskodawcy wskazano: lamotryginę, karbamazepinę (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu).

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
lamotrygina	Wybrane komparatory to leki obecnie refundowane, należą do aktualnie stosowanej praktyki klinicznej i są zalecane przez polskie i zagraniczne organizacje, natomiast inne refundowane leki w Polsce: diazepam, primidon, fenobarbital, fenytoina, etosuksymid, klonazepam mają mały udział w rynku i powoli wychodzą z użycia ze względu na swoje działania niepożądane	Wybór komparatorów został uznany za zasadny.
karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu)		
kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu)		
kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu)		
walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu)		

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne



Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną lewetyracetamu

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Verrotti et al. 2010</b>	<p><b>Cel:</b> ocena dostępnych danych dotyczących skuteczności klinicznej, tolerancji oraz bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu u dzieci i młodzieży z różnymi rodzajami napadów padaczkowych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do październ ka 2009 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci i młodzież z różnymi rodzajami padaczki (napady częściowe, napady uogólnione, padaczka lekooporna, zespoły padaczkowe).</p> <p><b>Interwencja:</b> lewetyracetam w monoterapii i terapii wspomagającej</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 26 (w tym 2 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu wskazują, że lewetyracetam może być stosowany w monoterapii, jak również w terapii wspomagającej leczenie padaczki u dzieci. Skuteczna dawka leku wynosi od 40 mg/kg/dzień do 80 mg/kg/dzień, czasem mogą być wymagane wyższe dawki (do 110-140 mg/kg/dzień). W leczeniu wspomagającym pacjenci zarówno z padaczką ogniskową jak i uogólnioną reagują na lewetyracetam w 30-70% (<math>\geq 50\%</math> redukcja częstotliwości napadów) z długoterminowym okresem beznapadowym, nawet w przypadku padaczek lekoopornych. Ponadto, lewetyracetam jest dobrze tolerowany. Działania niepożądane występujące po jego zastosowaniu mają łagodne lub umiarkowane nasilenie, ustępują po przerwaniu leczenia, a czasem nawet przemijają w czasie leczenia.</p>
<b>Lyseng-Williamson 2011</b>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lutego 2011 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> lewetyracetam w monoterapii i terapii wspomagającej</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 21 (w tym 13 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> efektywność kliniczną lewetyracetamu w zakresie redukcji napadów padaczkowych potwierdzono w wielu badaniach klinicznych u pacjentów z padaczką lekooporną, zarówno dorosłych, jak i u dzieci. Lewetyracetam stosowany w monoterapii jest nieco mniej skuteczny klinicznie w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. Działania niepożądane związane z leczeniem były stosunkowo często obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu, jednak odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane z leczeniem, był porównywalny w grupie leczzonej lewetyracetamem i w grupie otrzymującej placebo (<math>p &gt; 0,05</math>), przy czym nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne lub umiarkowane. Dodatkowo lewetyracetam nie powoduje zaburzeń.</p>
<b>DeSmedt et al. 2007</b>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> lewetyracetam w monoterapii i terapii wspomagającej</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 29 (w tym 11 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują na skuteczność kliniczną lewetyracetamu w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych i wzrostu odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie. Lewetyracetam jest skuteczny klinicznie również w długim okresie leczenia. Profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest dobry, podobnie jak jego właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.</p>
<b>Longo et al. 2009</b>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności leczenia lewetyracetamem pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> lewetyracetam w monoterapii i terapii wspomagającej</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 2</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że u 2% dzieci kobiet leczonych lewetyracetamem wystąpiły poważne wady wrodzone, a u 4,8% wystąpiły mniej poważne zaburzenia, należy jednak podkreślić, że u wszystkich tych kobiet stosowano politerapię, zawierającą lewetyracetam. U kobiet w ciąży leczonych w</p>

	do czerwca 2009 r.	<b>Punkty końcowe:</b> bd	ramach politerapii zaleca się stosowanie kwasu foliowego i kontrolę stężeń przyjmowanych leków we krwi.
<b>French et al. 2001</b>	<b>Cel:</b> ocena profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi <b>Interwencja:</b> lewetyracetam w monoterapii i terapii wspomagającej <b>Komparatory:</b> aktywne placebo <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> 4 RCT <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wynik przeglądu systematycznego wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem lewetyracetamu są: senność, osłabienie, zawroty głowy, pojawiają się one głównie w pierwszym miesiącu leczenia. Lewetyracetam był dobrze tolerowany przez pacjentów, zarówno tych z padaczką, jak i z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie leczonej lewetyracetamem było niewiele większe w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących aktywne placebo. Zatem, profil bezpieczeństwa lewetyracetamu jest dobry.
<b>Cramer et al. 2003</b>	<b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia lewetyracetamem na zachowanie pacjentów z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką, z zaburzeniami poznawczymi lub z zaburzeniami lękowymi <b>Interwencja:</b> lewetyracetam w monoterapii i terapii wspomagającej <b>Komparatory:</b> aktywne placebo <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> bd <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> zaburzenia behawioralne (afektywne, psychotyczne lub samobójcze) u pacjentów leczonych lewetyracetamem występowały istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) częściej u chorych z padaczką niż zaburzeniami poznawczymi lub lękowymi. W badaniach klinicznych wykazano, że zaburzenia behawioralne (takie jak: depresja, nerwowość, wrogość, lęk, chwiejność emocjonalna) ogółem występowały istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) częściej w grupie leczonej lewetyracetamem niż w grupie otrzymującej placebo wśród pacjentów z padaczką. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w przypadku zaburzeń psychotycznych oraz samobójczych. Należy jednak zaznaczyć, że zaburzenia behawioralne występowały rzadziej u pacjentów leczonych lewetyracetamem w porównaniu do chorych otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe.
<b>Glauser 2004</b>	<b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na ryzyko występowania zaburzeń zachowania lub zaburzeń psychicznych <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 2004 r.	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką – populacja dzieci i młodzieży <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe w monoterapii i terapii wspomagającej (lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, topiramata, gabapentyna, kwas walproinowy, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, zonisamid) <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> 37 ( w tym 13 RCT) <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> zaburzenia behawioralne są częste w populacji dzieci z padaczką leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, dlatego tak istotne jest właściwe dobranie leku. Rodzaj leków, ich ilość oraz połączenie i częstość stosowania wpływają na ryzyko wystąpienia zaburzeń behawioralnych i psychicznych. Fenobarbital nie powinien być stosowany w leczeniu przeciwpadaczkowym dzieci w I i II linii leczenia, ze względu na jego negatywny wpływ na zachowanie pacjentów, powoduje on nadaktywność lub depresję. Pozostałe leki przeciwpadaczkowe w mniejszym stopniu wpływają negatywnie na zachowanie dzieci i zwykle wywołują sedację. Ponadto, stosowanie karbamazepiny wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji, a przyjmowanie lamotryginy, lewetyracetamu i topiramatu oraz w większym stopniu zonisamidu wiąże się z ryzykiem wystąpienia psychozy.
<b>Guerrini et al. 2012</b>	<b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych w populacji dzieci i młodzieży <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b>	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką – populacja dzieci i młodzieży <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe w monoterapii i terapii wspomagającej (lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina,	<b>Włączone badania:</b> 35 ( w tym 6 RCT) <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> leki przeciwpadaczkowe wywołują działania niepożądane, które mogą zależeć od wielkości dawki np. ospałość, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji i niewyraźne widzenie, które zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki leku lub

	do stycznia 2011 r.	okskarbazepina, tiagabina, topiramata, wiga-batryna, felbamata, pregabalina, rufinamid, stiripentol, zonisamid, octan eslikarbazepiny, lakozamid). <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	wolniejszym zwiększaniu dawki lub zmniejszeniu liczby stosowanych leków lub po zamianie na inny lepiej tolerowany lek. Niektóre działania niepożądane np. skórne, hematologiczne, dotyczące funkcjonowania wątroby, są częstsze u dzieci i wymagają wycofania leku przeciwpadaczkowego w celu ustąpienia objawów. Można je jednak przewidzieć i zapobiec im, ponieważ znane są czynniki predykcyjne np. choroba autoimmunologiczna, występowanie takich działań niepożądanych w rodzinie, wcześniejsze występowanie reakcji alergicznych.
French et al. 2004	<b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki oraz padaczek z napadami uogólnionymi <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do września 2002 r.	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką nowo zdiagnozowaną oraz padaczką z napadami uogólnionymi – populacja dzieci i dorosłych <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe w monoterapii i terapii wspomagającej (lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, topiramata, okskarbazepina, tiagabina, zonisamid). <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> 11 RCT <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że gabapentyna, lamotrygina, topiramata i okskarbazepina są efektywne klinicznie w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi lub mieszanymi u dorosłych i młodzieży. Lamotrygina jest również skuteczna klinicznie w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami nieświadomości u dzieci. Brak wystarczających dowodów na efektywność kliniczną analizowanych w przeglądzie leków przeciwpadaczkowych w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki uogólnionej idiopatycznej. Brak również danych dotyczących efektywności klinicznej lewetyracetamu, tiagabiny i zonisamidu w leczeniu nowo zdiagnozowanej padaczki. Zatem, w chwili przeprowadzania omówionego przeglądu nie było wystarczających dowodów na to, aby lewetyracetam był zalecany jako terapia wspomagająca w leczeniu dorosłych pacjentów z napadami uogólnionymi oraz dzieci z padaczką lekooporną.
Glauser et al. 2006 Glauser et al. 2013	<b>Cel:</b> wytyczne i ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych stosowanych w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do marca 2012 r.	<b>Populacja:</b> pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką, wcześniej nieleczeni <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe w monoterapii (lewetyracetam, karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, kwas walporinowy, wiga-batryna, acetazolamid, hormon adrenokortykotropowy, barbeksklon, beklamid, klobazam, klonazepam, klorazepat, diazepam, etozuksymid, etoina, felbamta, lorazepam, mefenytolina, mefenobarbital, metzüksymid, nitrazepam, fenacemid, fenetyryd, fenobarbital, fenzyksymid, fenytoina, pregabalina, prymidon, progabid, sultiam, zonisamid, kwas 4-amino-3-hydroksybutynowy). <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> 73 RCT <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że w monoterapii dorosłych pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi najefektywniejsze są: karbamazepina i fenytoina oraz w mniejszym stopniu kwas walporinowy, w przypadku dzieci: okskarbazepina, a w przypadku starszych pacjentów: gabapentyna i lamotrygina. Brak wiarygodnych danych pozwalających na ocenę efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych w monoterapii napadów padaczkowych: uogólnionych toniczno-klonicznych w populacji dorosłych pacjentów, napadów uogólnionych toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości w populacji dzieci oraz łagodnej padaczki dziecięcej z napadami w okolicy centralno-skroniowej (BECTS) i młodzieńczej padaczki mioklonicznej. W ramach aktualizacji wykazano, że lewetyracetam i zonisamid są efektywne klinicznie w monoterapii napadów padaczkowych częściowych u dorosłych. Z kolei etozuksymid i kwas walproinowy są efektywne klinicznie w terapii napadów nieświadomości u dzieci. Nie wykazano więcej istotnych zmian w porównaniu do poprzedniej wersji przeglądu systematycznego.
Vasquez et al. 2004	<b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych stosowanych w monoterapii padaczki <b>Synteza wyników:</b> jakościowa	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, okskarbazepina, lamotrygina,	<b>Włączone badania:</b> 23 RCT <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że okskarbazepina i lamotrygina są skutecznymi klinicznie lekami przeciwpadaczkowymi, gdy są stosowane w monoterapii pacjentów z nowo

	<b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd	gabapentyna, tiagabina, topiramát, zonisamid, fe bamat) stosowane w monoterapii <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	zdiagnozowaną padaczką. Okskarbazepina i lamotrygina wykazują skuteczność kliniczną również u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie było skuteczne w zakresie kontroli choroby. Ponadto, oba leki są równie skuteczne, jak standardowe leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenytoina, walproinian) oraz lepiej tolerowane przez pacjentów. W przypadku pozostałych leków przeciwpadaczkowych odnaleziono niewiele badań potwierdzających ich efektywność kliniczną w monoterapii padaczki, ale dostępne dane wskazują, że i one mogą być z powodzeniem stosowane w monoterapii padaczki.
<b>Jankovic et al. 2012</b>	<b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej leków przeciwpadaczkowych w populacji starszych pacjentów <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd	<b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, topiramát, tiagabina, wigabatryna, gabapentyna, zonisamid, felbamat, etozuksymid, pregabalina, fenobarbital, prymidon, klonazepam, lakozamid) <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> 27 (w tym 8 RCT) <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego dotyczą głównie profilu bezpieczeństwa leków przeciwpadaczkowych i potencjalnych interakcji międzylekowych. Starszym pacjentom z zaburzeniami w funkcjonowaniu wątroby zaleca się leki przeciwpadaczkowe, które nie są metabolizowane w wątrobie np. lewetyracetam, natomiast u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się takie leki przeciwpadaczkowe jak: karbamazepina lub kwas walproinowy. Z kolei starsi pacjenci z zaburzeniami układu krążenia powinni unikać stosowania: fenytoiny, fosfenytoiny, karbamazepiny, okskarbazepiny, lamotryginy. Należy również zauważyć, że większość leków przeciwpadaczkowych wchodzi w interakcje międzylekowe oraz wpływa na enzymy wątrobowe lub białka osocza, co nie czyni z nich najlepszych opcji terapeutycznych dla starszych pacjentów, wyjątkami są gabapentyna, lewetyracetam i tiagabina.
<b>Harden et al. 2009</b> <b>Harden et al. 2009</b>	<b>Cel:</b> wytyczne i ocena efektywności leczenia pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do października 2007	<b>Populacja:</b> pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, fenytoina, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, topiramát, tiagabina, wigabatryna, gabapentyna, zonisamid, felbamat, etozuksymid, pregabalina, fenobarbital, prymidon, klonazepam, lakozamid) <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> bd <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że suplementacja diet kwasem foliowym u pacjentek z padaczką będących w ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u ich dzieci. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu leczenia przeciwpadaczkowego na ryzyko powłkań i krwotoków okołoporodowych. Prymidon oraz lewetyracetam przenikają do mleka matki w klinicznie istotnych ilościach, w przeciwieństwie do walproinianu, fenobarbitalu, fenytoiny, karbamazepiny. Cięża może wpłynąć również na wzrost klirensu i spadek stężenia lamotryginy, fenytoiny oraz karbamazepiny w surowicy krwi pacjentek, jak i spadek lewetyracetamu i okskarbazepiny. Z tego względu zalecane jest monitorowanie stężenia stosowanych leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi ciężarnych pacjentek.
<b>Harden et al. 2009</b>	<b>Cel:</b> wytyczne i ocena efektywności leczenia pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do października 2007	<b>Populacja:</b> pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką <b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, karbamazepina, walproinian, fenytoina, fenobarbital, prymidon) <b>Komparatory:</b> bd <b>Punkty końcowe:</b> bd	<b>Włączone badania:</b> 8 <b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego nie wykazały większego ryzyka porodu za pomocą cięcia cesarskiego lub krwawienia w zaawansowanej ciąży lub przedwczesnego porodu u ciężarnych kobiet z padaczką. Ryzyko przedwczesnego porodu dotyczy jedynie ciężarnych kobiet leczonych przeciwpadaczkowo i palących tytoń. Brak napadów padaczkowych w okresie co najmniej 9 miesięcy przed ciążą wiąże się również z dużym prawdopodobieństwem, że w czasie ciąży pacjentki nie doświadczą napadów padaczkowych

<b>Harden et al. 2009</b>	<p><b>Cel:</b> wytyczne i ocena efektywności leczenia pacjentek w ciąży chorujących na padaczkę</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do października 2007</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjentki w ciąży ze zdiagnozowaną padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, okskarbazepina, lamotrygina, gabapentyna, topiramát, karbamazepina, walproinian, fenytoina, fenobarbital, prymidon).</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu wskazują, że ekspozycja na walproinian w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych u dzieci w porównaniu do karbamazepiny oraz prawdopodobnie do fenytoiny i lamotryginy. Istnieje również możliwość, że politerapia przyczynia się do rozwoju wad wrodzonych oraz gorszych wyników w zakresie zdolności poznawczych u dzieci kobiet z padaczką w porównaniu do monoterapii. Monoterapia walproinianem, fenytoiną lub fenobarbitalem może wpływać na gorsze wyniki w zakresie zdolności poznawczych u dzieci kobiet z padaczką. Istnieje zwiększone ryzyko, że kobiety leczone przeciwpadaczkowo urodzą dzieci o mniejszej masie ciała i dzieci, które uzyskują ocenę w skali Apgar &lt;7 w pierwszej minucie po urodzeniu. Z powyższych względów zaleca się unikanie stosowania walproinianu i politerapii w pierwszym trymestrze ciąży w celu redukcji ryzyka rozwoju ciężkich wad wrodzonych oraz unikanie stosowania walproinianu, fenytoiny, fenobarbitalu i politerapii w ciągu całej ciąży, aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń zdolności kognitywnych u dzieci.</p>
<b>Bromley et al. 2012</b>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia padaczki u ciężarnych pacjentek na rozwój dzieci.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p>	<p><b>Populacja:</b> ciężarne pacjentki z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, karbamazepina, okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina, topiramát, gabapentyna, wigabatryna, tiagabina, zonisamid, etozuksymid, klobazm, klonazepam, pregabalina, lakozamid, retygabina, rufinamid, sultiam, fenobarbiton, fenytoina)</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> bd</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> publikacja jest protokołem przeglądu systematycznego, który jest w trakcie realizacji. Brak jest wyników. Przegląd dotyczy wpływu leków przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie ciąży na rozwój dzieci pacjentek. Porównanie obejmie ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo z nieleczonymi pacjentkami oraz z ciężarnymi kobietami niecierpiącymi na padaczkę. Porównane zostaną również ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo za pomocą monoterapii lub politerapii. Uwzględniony zostanie wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na zdolności poznawcze dzieci i ich rozwój.</p>
<b>Pulman et al. 2012</b>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia padaczki u ciężarnych pacjentek na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p>	<p><b>Populacja:</b> ciężarne pacjentki z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, karbamazepina, okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina, topiramát, gabapentyna, wigabatryna, tiagabina, zonisamid, etozuksymid, klobazm, klonazepam, pregabalina, lakozamid, retygabina, rufinamid, sultiam, fenobarbiton, fenytoina).</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> bd</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> publikacja jest protokołem przeglądu systematycznego, który jest w trakcie realizacji. Brak jest wyników. Przegląd dotyczy wpływu leków przeciwpadaczkowych stosowanych w trakcie ciąży na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci pacjentek. Porównanie obejmie ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo z nieleczonymi pacjentkami oraz z ciężarnymi kobietami niecierpiącymi na padaczkę. Porównane zostaną również ciężarne pacjentki leczone przeciwpadaczkowo za pomocą monoterapii lub politerapii. Uwzględniony zostanie wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na ryzyko wystąpienia ciężkich oraz mniej poważnych wad wrodzonych u dzieci.</p>
<b>Perucca 2005</b>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu ekspozycji na leki przeciwpadaczkowe w czasie rozwoju płodowego na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dzieci pacjentek z padaczką</p>	<p><b>Populacja:</b> ciężarne pacjentki z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, topiramát, gabapentyna,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że leczenie przeciwpadaczkowe w ramach monoterapii w czasie ciąży zwiększa 2- lub 3-krotnie ryzyko wystąpienia ciężkich wad</p>

	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p>	<p>okskarbazepina, lamotrygina, karbamazepina, kwas walproinowy, fenobarbital, fenytoina).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p>wrodzonych u dzieci, w przypadku politerapii ryzyko jest jeszcze większe. Największe ryzyko związane jest z leczeniem kwasem walproinowym, a zwłaszcza większymi dawkami (800 – 1 000 mg/dobę). Dostępne są również dane wskazujące na teratogenny wpływ fenobarbitalu. Nie udowodniono dotychczas negatywnego wpływu lamotryginy, okskarbazepiny i karbamazepiny na rozwój płodowy dzieci leczonych pacjentek i ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych.</p>
Hamed et al. 2011	<p><b>Cel:</b> ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych u pacjentów z padaczką</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, topiramát, wigabatryna, tiagabina, karbamazepina, walproinian, okskarbazepina, lamotrygina, fenobarbital, fe bamat, zonisamid, fenytoina, pregabalina).</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 11</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> zaburzenia psychiczne (behawioralne, emocjonalne, poznawcze) są powszechne u pacjentów chorych na padaczkę. Zaburzenia psychiczne związane są z chorobą, jak i ze stosowanym leczeniem przeciwpadaczkowym. Dotychczas mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń psychiatrycznych u chorych na padaczkę są słabo poznane, co dodatkowo utrudnia ich terapię. Zaburzenia często bywają nierozpoznane lub niewłaściwie zdiagnozowane i leczone.</p>
Mula et al. 2007	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na nastrój pacjentów z padaczką</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do czerwca 2006 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, wiagabtryna, lamotrygina, okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, topiramát, karbamazepina, walproinian sodu, fenobarbital, prymidon, fenytoina, etozuksymid, fe bamat, zonisamid, pregabalina)</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 42 (w tym 16 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> leki przeciwpadaczkowe mogą wpływać na nastrój pacjentów z padaczką w zróżnicowany sposób. Wyn ki badań wskazują, że fenobarbital, prymidon, wigabatryna i topiramát zwiększają ryzyko wystąpienia depresji nawet u 10% pacjentów, zonisamid u 7% chorych, tiagabina, lewetyracetam, fe bamat u 4% chorych. Fenytoina, etozuksymid, karbamazepina, okskarbazepina, gabapentyna, walproinian sodu, pregabalina, lamotrygina rzadko wywołują objawy depresji u pacjentów (&lt;1% chorych). Z kolei lamotrygina wpływa pozytywnie na nastrój. W większości przypadków monoterapia lub wolniejsze zwiększanie dawki leku wiążą się z mniejszym ryzykiem negatywnego wpływu leków przeciwpadaczkowych na nastrój pacjentów. Ponadto, istnieją czynniki, w oparciu o które można przewidzieć wystąpienie depresji np. występowanie depresji w rodzinie lub u leczonego pacjenta.</p>
Piedad et al. 2012	<p><b>Cel:</b> psychotropowy wpływ leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z padaczką</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do listopada 2011 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 61 (w tym 23 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> leki przeciwpadaczkowe oddziałują na neurotransmitery, stąd ich wpływ na nastrój, sen, pamięć i inne zaburzenia psychiczne. Wyn ki przeglądu systematycznego wskazują, że topiramát, wigabatryna, lewetyracetam, tiagabina i zonisamid wywołują negatywne efekty psychotropowe, podczas gdy gabapentyna, pregabalina, lakoamid i lamotrygina wywołują pozytywne efekty psychotropowe. Najczęstsze zaburzenia dotyczą nastroju. Ciężkie działania niepożądane jak psychoza wywołują lewetyracetam, tiagabina, topiramát i wigabatryna, są one jednak rzadkie. Ryzyko efektów psychotropowych jest większe u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami psychicznymi.</p>
Kalinin 2007	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko popełnienia samobójstwa</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 38 (w tym 9 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> ryzyko popełnienia samobójstwa w populacji pacjentów z padaczką jest 5-krotnie większe w porównaniu do</p>

	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do kwietnia 2006 r.</p>	<p>(lewetyracetam, okskarbazepina, topiramát, gabapentyna, tiagabina, wigabatryna, lamotrygina, karbamazepina, walproinian, fenobarbital, fenytoina, zonisamid)</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p>populacji ogólnej. Ryzyko to jest związane zarówno z chorobą, jak i stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Fenobarbital i fenytoina zwiększają ryzyko wystąpienia depresji u pacjentów, podczas gdy lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, poprawiają nastój pacjentów z padaczką. Inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak: topiramát, tiagabina, wigabatryna, lewetyracetam, zonisamid, wykazują negatywny wpływ na nastrój, ale brak jest dowodów na ich związek z większym ryzykiem popełnienia samobójstwa przez pacjentów.</p>
Eddy et al. 2012	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na zaburzenia behawioralne u pacjentów z padaczką</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do marca 2011 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, okskarbazepina, lamotrygina, topiramát, gabapentyna, wigabatryna, tiagabina, karbamazepina, walproinian, fenobarbital, fenytoina, prymidon, etozuksymid, klobazam, zonisamid, pregabalina)</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 105 (w tym 30 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że negatywny wpływ leków przeciwpadaczkowych w zakresie występowania zaburzeń behawioralnych u pacjentów z padaczką może się wiązać z: wiekiem, rodzajem padaczki, upośledzenia umysłowego, istniejących u chorego zaburzeń psychicznych, dawkowania leku i szybkości zwiększania dawki oraz stosowania dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Jednak, zmienność metodyki uwzględnionych w przeglądzie badań utrudnia wyciągnięcie definitywnych wniosków. Niewiele jest również badań długoterminowych w zakresie analizowanego zagadnienia.</p>
Zaccara et al. 2004	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na funkcje motoryczne</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do kwietnia 2003 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, karbamazepina, kwas walproinowy, felbamat, prymidon, fenytoina, fenobarbital, etozuksymid)</p> <p><b>Komparatory:</b> bd</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 150 (w tym 15 RCT)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że leki przeciwpadaczkowe wywołują zaburzenia motoryczne u pacjentów, jednak są one możliwe do przewidzenia, zależne od dawki leku i zwykle mijają po zmniejszeniu dawki. Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego przez leki przeciwpadaczkowe prowadzą do zaburzeń postawy i chodu, w tym ataksji, braku koordynacji, zawrotów głowy, zawrotów typu głowy błędnikowego i zaburzeń widzenia: widzenia podwójnego lub oscillopsii. Inne zaburzenia obejmują: dyskinezję, t ki, mioklonie, drżenie. Ponadto, problemem jest niewielka liczba badań klinicznych z uwzględnieniem nowych leków przeciwpadaczkowych, pozwalających ustalić częstość i nasilenie zaburzeń motorycznych u pacjentów. Wyniki w niniejszym przeglądzie systematycznym opierają się w dużej mierze na opisach przypadków.</p>
Lo et al. 2011	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu stosowanego w I linii leczenia, jako terapia wspomagająca oraz profilaktycznie w leczeniu padaczki</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do września 2010 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> lewetyracetam</p> <p><b>Komparatory:</b> aktywne placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 RCT</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki meta-analizy przeprowadzonej w oparciu o 8 badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w porównaniu do aktywnego placebo w ramach terapii wspomagającej wykazały, że lewetyracetam jest istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) skuteczniejszy w redukcji częstości napadów padaczkowych o <math>\geq 50\%</math> w porównaniu do aktywnego placebo. Natomiast, ryzyko wycofania się z udziału w badaniu było porównywalne (<math>p &gt; 0,05</math>) między obu grupami. Uzyskane wyniki wskazują na efektywność kliniczną lewetyracetamu w terapii wspomagającej leczenie padaczki, dodatkowe badania potrzebne są w przypadku stosowania lewetyracetamu w monoterapii oraz w profilaktyce, ponieważ odnaleziono ty ko po jednym badaniu z zastosowaniem lewetyracetamu w monoterapii pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką</p>

			oraz w profilaktyce uszkodzeń mózgu.
<b>Hirsch et al. 2012</b>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leków przeciwpadaczkowych na ryzyko wystąpienia infekcji u pacjentów padaczką</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> bd</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z padaczką</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe (monoterapia i terapia wspomagająca) (lewetyracetam, lamotrygina, wigabatryna, gabapentyna, tiagabina, okskarbazepina, walproinian sodu, karbamazepina, pregabalina, fe bamat, rufinamid, zonisamid)</p> <p><b>Komparatory:</b> aktywne placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bd</p>	<p><b>Włączone badania:</b> bd</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów przeglądu:</b> brak jest dostępnych danych dla karbamazepiny. W przypadku pozostałych analizowanych leków przeciwpadaczkowych wykazano, że istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większe ryzyko wystąpienia zakażenia wiązało się ze stosowaniem lamotryginy (nieżyt nosa), lewetyracetamu (zakażenie, zapalenie gardła), walproinianu sodu (zakażenia), wigabatryny (zakażenie dróg moczowych) w porównaniu do aktywnego placebo w populacji dorosłych pacjentów z padaczką. W populacji dzieci istotnie statystycznie (<math>p &lt; 0,05</math>) większe ryzyko wystąpienia zakażenia wiązało się ze stosowaniem gabapentyny (gorączka, zakażenie wirusowe), lamotryginy (zakażenie dróg moczowych) w porównaniu do aktywnego placebo. Istotnych statystycznie różnic (<math>p &gt; 0,05</math>) nie stwierdzono w przypadku: lewetyracetamu, okskarbazepiny, felbamat, zonisamidu, rufinamidu w porównaniu do aktywnego placebo.</p>



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

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

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

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

- The Cochrane Library,
- bazy MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- bazy EMBASE
- medycznych serwisów internetowych.

Przeszukano również piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli i młodzież od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką (w monoterapii napadów częściowych lub	Brak	Brak

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	częściowych wtórnie uogólnionych) zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania analizowanego produktu		
<b>Interwencja</b>	Vetira® (lewetiracetam, roztwór doustny)	Brak	Do analizy włączono badania biorównoważności oraz badania z lewetiracetamem w postaci tabletek jako interwencję
<b>Komparatory</b>	karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina	Brak	Brak
<b>Punkty końcowe</b>	skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>•redukcja częstości napadów padaczkowych,</li> <li>•odpowiedź na leczenie (definiowana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej),</li> <li>•odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych),</li> <li>•odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu (wskaźnik retencji),</li> <li>•niepowodzenie leczenia (rezygnacja pacjentów z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych i/lub braku skuteczności leczenia),</li> <li>•rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia,</li> <li>•czas do rezygnacji z udziału w badaniu (niepowodzenie w leczeniu),</li> <li>•czas do rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (czas trwania remisji napadów padaczkowych),</li> <li>•odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych,</li> <li>•ryzyko wystąpienia zgonu (w tym ryzyko wystąpienia nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. Sudden Unexpected Death in Epilepsy; SUDEP),</li> <li>•jakość życia,</li> <li>•ogólna ocena stanu zdrowia,</li> <li>•ocena zdolności poznawczych i motorycznych,</li> <li>•ocena jakości snu i stanu emocjonalnego,</li> <li>•zmiana nasilenia napadów padaczkowych,</li> </ul> profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>•ryzyko wystąpienia poszczególnych (ogółem, ciężkich, poważnych) działań niepożądanych (związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem),</li> <li>•ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),</li> <li>•ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,</li> <li>•zmian parametrów laboratoryjnych i zmian w elektrokardiogramie.</li> </ul>	Brak	Brak
<b>Typ badań</b>	Brak	Brak	Do analizy włączono badania RCT i jedno non-RCT
<b>Inne kryteria</b>	Brak	Brak	Brak

## 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeszukania medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 6 badań RCT oraz 1 badanie nierandomizowane, w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z karbamazepiną (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) oraz 2 badania RCT, w których bezpośrednio porównywano lewetyracetam w postaci tabletek z lamotryginą w postaci tabletek (w badaniu Warhahn et al. 2012 lewetyracetam porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu oraz z lamotryginą) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Odnaleziono również badanie RTC, które porównywało biorównoważność lewetyracetamu w postaci tabletek i roztworu.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Coupez 2003,</b> <b>Coupez 2004</b>  <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma SA, Braine-l'Allend, Belgia	- RCT, - otwarte, - jednośrodkowe - w układzie naprzemiennym, - ocena w skali Jadad: 2.	pojedyncza doustna dawka lewetyracetamu wynosząca 750 mg: 1. dnia: <u>grupa badana:</u> 1 tabletką 750 mg, <u>grupa kontrolna:</u> 7,5 mL z 10% roztworu, 8. dnia: <u>grupa badana:</u> 7,5 mL z 10% roztworu, <u>grupa kontrolna:</u> 1 tabletką 750 mg.  <u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 24 grupa kontrolna: 24	<u>Kryteria włączenia:</u> •zdrowi ochotnicy (kobiety i mężczyźni) w wieku 18-55 lat, •masa ciała w granicach 15% prawidłowej masy ciała dla określonego wzrostu, •kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące, starsze kobiety powinny być po operacyjnej sterylizacji i od co najmniej 2 lat po menopauzie, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w czasie trwania badania, •wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> •reakcje alergiczne na pochodne pyrrolidyny i/lub składniki pomocnicze, •stosowanie przepisanych na receptę leków (z wyjątkiem doustnych leków antykoncepcyjnych) w ciągu 15 dni przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania, •stosowanie leków niebędących na receptę w ciągu 7 dni przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania, •stosowanie leków indukujących enzymy wątrobowe w ciągu 2 miesięcy przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania, •uczestniczenie w innym badaniu klinicznym w ciągu 45 dni przed pierwszym przyjęciem leku w ramach badania, •oddanie krwi lub istotna utrata krwi w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, •uzależnienie od alkoholu lub narkotyków/leków, •palenie tytoniu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, •spożywanie znaczących ilości kofeiny, •pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV, antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C.	•ocena właściwości farmakokinetycznych lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletki, •ocena biorównoważności lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletki, •profil bezpieczeństwa.
<b>Brodie 2007</b> <b>Brodie 2006</b> <b>NCT00150735</b> <b>NCT0015078</b> <b>Korabathina</b>	- RCT, - zaślepione, - wielośrodkowe (85) - w układzie	<u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce maksymalnej 2 x 1000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> •wiek $\geq 16$ lat, •nowo zdiagnozowana padaczka z napadami częściowymi lub uogólnionymi o początku ogniskowym lub z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi bez	•odsetek pacjentów z populacji PP wolnych od napadów padaczkowych przez co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia

## Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

<p><b>2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB SA</p>	<p>naprzemiennym, - non-inferiority, - ocena w skali Jadad: 5.</p>	<p>karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 2 x 400 mg/dobę</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 288 grupa kontrolna: 291</p>	<p>wyraźnego początku ogniskowego, •brak wcześniejszego leczenia lekami przeciwpadaczkowymi, •co najmniej 2 napady padaczkowe w odstępie nie krótszym niż 48 godzin w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, co najmniej 1 z nich wystąpił w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania, •wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•napady rzekomopadaczkowe,</li> <li>•napady występujące wyłącznie jako napady gromadne,</li> <li>•kliniczne lub elektroencefalograficzne wyniki wskazujące na idiopatyczną padaczkę uogólnioną.</li> </ul>	<p>ostatniej ocenianej dawki leku, •odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 12 miesięcy, •odsetek pacjentów wolnych o napadów padaczkowych przez 6 i 12 miesięcy w zależności od dawki leku, •wpływ częstości napadów padaczkowych z okresu sprzed rozpoczęcia leczenia na odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych przez 6 miesięcy, •czas do rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu, •odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu. •profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Cho 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Keimyung University Dongsan Medical Center, UCB Korea</p>	<p>- RCT, - pojedynczo zaślepione, - jednoosódkowe, - w układzie naprzemiennym, - superiority, - ocena w skali Jadad: 2.</p>	<p><u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę,</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 400 mg/dobę</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 16 grupa kontrolna: 15</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nowo zdiagnozowana padaczka (pierwszy napad padaczkowy 1-6 miesięcy przed włączeniem do badania) w oparciu o historię choroby, objawy kliniczne, badania EEG lub wideo-EEG,</li> <li>•napady padaczkowe częściowe,</li> <li>•brak wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego,</li> <li>•wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•napady pierwotnie uogólnione, potwierdzone badaniami EEG,</li> <li>•zaburzenia snu (w oparciu o historię choroby, standardowe kwestionariusze oceniające jakość snu, ocenę przesiewową dotyczącą stabilności rytmiki snu i czuwania, całonocne badanie polisomnograficzne),</li> <li>•napad padaczkowy podczas lub 1 dzień przed badaniem polisomnograficznym,</li> <li>•znaczące spożycie kofeiny (&gt;2 filiżanek/dobę),</li> <li>•nadużywanie a alkoholu, leków/ narkotyków zakazanych lub psychoaktywnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•subiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu,</li> <li>•obiektywna ocena wpływu leczenia na jakość snu: czas do zaśnięcia, wydajność snu, całkowity czas trwania snu, czas do wystąpienia fazy REM snu, % czas trwania poszczególnych faz snu, wskaźnik wybudzeń, czas trwania czuwania wtrąconego,</li> <li>•ocena wpływu leczenia na jakość życia.</li> </ul>
<p><b>Specchio 2009 Guido 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- RCT, - otwarte - ocena w skali Jadad: 2.</p>	<p><u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę, <u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 800 mg/dobę</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 10 grupa kontrolna: 7</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nowo zdiagnozowana padaczka ogniskowa kryptogenna,</li> <li>•wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•brak danych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ocena wpływu leczenia na zdolności kognitywne pacjentów.</li> </ul>
<p><b>Ramsay 2007</b></p> <p><u>Źródło</u></p>	<p>- RCT, - podwójnie zaślepione,</p>	<p><u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce początkowej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nowo zdiagnozowana padaczka lub nieskutecznie leczona padaczka,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kontynuacja udziału w leczeniu i badaniu przez 1 rok,</li> </ul>

## Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

<p><u>finansowania:</u> brak danych</p>	<p>- wielośrodkowe (4) - ocena w skali Jadad: 4.</p>	<p>250 mg/dobę, która była zwiększana tygodniowo o 250 mg/dobę do dawki docelowej 1000 mg/dobę,</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (brak informacji o sposobie uwalniania leku) w dawce początkowej 100 mg/dobę, która była zwiększana tygodniowo o 100 mg/dobę do dawki docelowej 400 mg/dobę</p> <p><u>Liczebność grup:</u> brak danych</p>	<p>•wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, •wiek powyżej 60 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> •niestabilna choroba lub stan psychiczny, •wcześniejsze leczenie lewetyracetamem.</p>	<p>•profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Helmstaedter 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB GmbH, Niemcy</p>	<p>- non-RCT, -otwarte, - wielośrodkowe - w układzie równoległym - non-inferiority, - ocena w skali Jadad: 4.</p>	<p><u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce dostosowanej do potrzeb pacjenta, średnia dawka (<math>\pm</math>SD) wyniosła 1261 <math>\pm</math> 460 mg/dobę podczas 1. wizyty kontrolnej i 1311 <math>\pm</math> 500 mg/dobę po 6 miesiącach w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych,</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> karbamazepina (o standardowym uwalnianiu) w dawce dostosowanej do potrzeb pacjenta, średnia dawka (<math>\pm</math>SD) wyniosła 717 <math>\pm</math> 300 mg/dobę podczas 1. wizyty kontrolnej i 789 <math>\pm</math> 357 mg/dobę po 6 miesiącach w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 723 grupa kontrolna: 265.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> •wiek &gt;16 lat, •zdiagnozowana padaczka, •dostępne wyniki oceny zdolności poznawczych pacjentów przed rozpoczęcia udziału w badaniu i po 6 miesiącach obserwacji, •wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> •brak danych.</p>	<p>•odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, •ocena wpływu leczenia na zdolności poznawcze pacjentów (uwaga, uczenie się, zapamiętywanie), •ocena stanu zdrowia, •ocena wpływu leczenia na jakość życia, •ocena wpływu leczenia na codzienną aktywność.</p>
<p><b>Rosenow 2012 Rosenow 2009 Rosenow 2008 Karakizlis 2007 NCT00242606</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Philipps University Marburg, Germany, UCB Pharma</p>	<p>- RCT, - zaślepienie, - w układzie równoległym, - superiority, - ocena w skali Jadad: 3.</p>	<p><u>grupa badana:</u> lewetyracetam w maksymalnej dawce 3 000 mg/dobę,</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> lamotrygina w maksymalnej dawce 300 mg/dobę.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 206 grupa kontrolna: 203.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> •wiek <math>\geq</math>12 lat, •masa ciała <math>\geq</math>30 kg (12-15 lat) i <math>\geq</math>40 kg (<math>\geq</math>16 lat), •now zdiagnozowana padaczka ogniskowa, uogólniona lub niesklasyfikowana w oparciu o <math>\geq</math>2 napady padaczkowe (<math>\geq</math>1 napad w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją) lub 1 napad padaczkowy z dużym ryzykiem wystąpienia kolejnego na podstawie zmian patologicznych widocznych w badaniach obrazowania mózgu (CT/MRI), ogniskowego deficytu neurologicznego obserwowanego w postaci objawów padaczkowych lub nieprawidłowego zapisu EEG (wyładowania padaczkowe międzynapadowe lub ogniskowe</p>	<p>•odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia, •odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 16 ostatnich tygodni leczenia (od 11. tygodnia), •odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w okresie 26 tygodni trwania badania, •czas trwania okresu wolnego od napadów</p>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

			<p>spowolnienie),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•dopuszczalna była możliwość leczenia najwyżej 1 lekiem przeciwpadaczkowym, który wycofywano stopniowo,</li> <li>•dziewczęta i kobiety w wieku <math>\geq 16</math> lat stosowały skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją do badania: dosadne leki antykoncepcyjne, krążek dopochwowy w połączeniu ze środkiem przeciwbólowym, wkładka domaciczna, podwiązanie jajowodów, w przypadku dziewcząt w wieku 12-15 lat pisemne potwierdzenie o braku aktywności seksualnej dostarczone przez rodziców lub prawnych opiekunów,</li> <li>•wyrażenie zgody na udział w badaniu przez pacjentów, a w przypadku młodzieży w wieku 12-17 lat przez rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•napady niepadaczkowe lub ostre napady objawowe występujące w ciągu 14 dni od uszkodzenia mózgu np. wylewu,</li> <li>•napady nieświadomości lub proste napady częściowe bez objawów motorycznych (aura),</li> <li>•przewlekła padaczka ogniskowa lub stan epileptyczny w wywiadzie,</li> <li>•postępująca, neurodegeneracyjna lub nowotworowa choroba, klinicznie istotna (np. choroba serocowo-naczyniowa lub zaburzenia hormonalne),</li> <li>•wcześniejsze leczenie lewetyracetamem lub lamotryginą,</li> <li>•nadwrażliwość na lewetyracetam, lamotryginę lub inn składnik leków,</li> <li>•nadzorowanie przez prawnych opiekunów,</li> <li>•schorzenia psychiczne lub zaburzenia afektywne w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, które muszą być leczone za pomocą elektrowstrząsów, leków uspokajających, inhibitorów monoaminooksydazy lub leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy (np. metylofenidat),</li> <li>•uzależnienie od alkoholu lub substancji uzależniających w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>•karmiące matki,</li> <li>•udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<p>padaczkowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•czas trwania kontynuacji leczenia,</li> <li>•odsetek pacjentów kontynuujących leczenie,</li> <li>•ocena jakości życia,</li> <li>•profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Warhahn et al. 2012</b> <b>NCT00438451</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johannes Gutenberg University Mainz, Germany UCB Pharma GmbH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- w układzie równoległym,</li> <li>- wieloośrodkowe (43)</li> <li>- ocena w skali Jadad: 3.</li> </ul>	<p><u>grupa badana:</u> lewetyracetam w dawce docelowej 500 – 3 000 mg/dobę,</p> <p><u>grupa kontrolna I:</u> lamotrygina w dawce docelowej 50 – 300 mg/dobę</p> <p><u>grupa kontrolna II:</u> karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu w dawce docelowej 200 – 1200 mg/dobę.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: 122 grupa kontrolna I: 117 grupa kontrolna II: 120.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•wiek <math>\geq 60</math> lat,</li> <li>•nowo zdiagnozowana padaczka ogniskowa, <math>\geq 1</math> napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania i ogniskowe wyładowania padaczkowe w zapisie EEG lub zmiany patologiczne widoczne w badaniach obrazowania mózgu CT/MRI lub <math>\geq 2</math> napady padaczkowe, a 1 z nich w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>•brak wcześniejszego leczenia przeciwpadaczkowego, z wyjątkiem okresu nie dłuższego niż 4 tygodnie przed włączeniem do badania,</li> <li>•zdolność zrozumienia słownych i pisemnych instrukcji związanych ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich i konsekwencji udziału w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu,</li> <li>•czas do rezygnacji z udziału w badaniu,</li> <li>•odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 30. i 58. tygodniu trwania badania,</li> <li>•czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,</li> <li>•częstość napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień),</li> <li>•proporcja dni wolnych od napadów</li> </ul>

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

			<p>klinicznym,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyrażenie zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostre objawy napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 2 tygodni po wystąpieniu schorzenia ostrym przebiegu np. wylewu, zawału mózgu, szybko postępującej choroby nowotworowej lub innych schorzeń (zapalenie opon mózgowych, uszkodzenie mózgu spowodowane niedotlenieniem, uraz, metaboliczne zaburzenia, uszkodzenia po operacji mózgu),</li> <li>demencja w wywiadzie,</li> <li>niewydolność nerek (GFR&lt;50 mL/min.),</li> <li>podwyższone stężenie enzymów wątrobowych lub bilirubiny co najmniej 2-krotnie przekraczające górną granicę normy,</li> <li>wcześniejsze leczenie kwasem walproinowym w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>przeciwwskazania lub nadwrażliwość na badane leki lub inne leki o podobnej budowie chemicznej lub składniki pomocnicze badanych leków,</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub substancji uzależniających w ciągu ostatnich 2 lat,</li> <li>stan zdrowia, który w ocenie badacza wpłynąłby na udział w badaniu,</li> <li>oczekiwany czas życia krótszy niż 1 rok w związku z chorobą nowotworową,</li> <li>choroba psychiczna wymagająca nadzoru opiekuna prawnego.</li> </ul>	<p>padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego (7.-58 tydzień),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena jakości życia,</li> <li>ocena neurotoksyczności leczenia w skali PNS,</li> <li>ocena zdolności poznawczych,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Trinka 2012</b>  <b>Trinka 2009</b>  <b>Pohlmann-Eden 2008</b>  <b>NCT00175903</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>                  UCB Pharma SA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT,</li> <li>otwarte,</li> <li>w układzie równoległym,</li> <li>superiority,</li> <li>wieloośrodkowe (269)</li> <li>ocena w skali Jadad: 3.</li> </ul>	<p><u>grupa badana:</u>                  lewetyracetam w dawce 1000 mg/dobę podzielonej na 2 części,</p> <p><u>grupa kontrolna I:</u>                  karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 600 mg/dobę podzielonej na 2 części,</p> <p><u>grupa kontrolna II:</u>                  walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 1000 mg/dobę podzielonej na 2 części.</p> <p><u>Liczebność grup:</u>                  grupa badana I: lewetyracetam, N=492,                  grupa kontrolna I: karbamazepina (o kontrolowanym uwalnianiu), N=500,                  grupa badana II: lewetyracetam, N=349,                  grupa kontrolna II: walproinian sodu (o przedłużonym uwalnianiu), N=347.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥16 lat,</li> <li>nowo zdiagnozowana padaczka,</li> <li>co najmniej 2 napady padaczkowe w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania i ≥1 napad padaczkowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania sklasyfikowane według International League Against Epilepsy (ILAE),</li> <li>wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie lewetyracetamem, karbamazepiną lub walproinianem sodu (niezależnie od wskazań),</li> <li>stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania (leczenie przeciwpadaczkowe dopuszczalne było jedynie w przypadkach ostrych napadów, trwające maksymalnie 2 tygodnie i jeśli zostało przerwane ≥1 tydzień przed włączeniem do badania).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do rezygnacji z udziału w leczeniu i badaniu,</li> <li>czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,</li> <li>odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w 6. i 12. miesiącu trwania badania,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu i badaniu w 6. i 12. miesiącu trwania badania</li> <li>ocena wpływu leczenia na jakość życia i stan zdrowia,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Niemal wszystkie włączone do przeglądu wnioskodawcy badania (za wyjątkiem badania Helmstaedter 2010) to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Ich wiarygodność została oceniona od 2 do 5 punktów w skali Jadad. Punkty w tej skali zazwyczaj nie zostały przyznawane ze względu na brak zaślepienia badania. Badaniami otwartymi były badania Coupez 2003, Coupez 2004, Trinka 2012, Trinka 2009, Pohlmann-Eden 2008, NCT00175903, Guido 2007, Specchio 2009, Rosenow 2012, Rosenow 2009, Rosenow 2008, Karakizlis 2007 oraz NCT00242606. Większość uwzględnionych badań przeprowadzona była w wielu ośrodkach (za wyjątkiem badań biorównoważności Coupez 2003 i Coupez 2004 oraz badania Cho 2011). We wszystkich badaniach podano informację o liczbie pacjentów utraconych z obserwacji wraz z przyczynami tej utraty. Nierandomizowane badanie Helmstaedter 2010 zostało ocenione w skali NOS (zalecana przez wytyczne AOTM skala pozwalająca na ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych) jako wiarygodne.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową syntezę wyników, ze względu na heterogeniczność badań nie zdecydowano się na wykonanie metaanalizy. Postępowanie to zostało uznane za właściwe. Podczas sporządzania analizy weryfikacyjnej nie stwierdzono błędów dotyczących w obliczeniach i ekstrakcji danych.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki porównania właściwości farmakokinetycznych lewetyracetamu w postaci tabletek i roztworu doustnego na podstawie badania Coupez 2003.

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam Roztwór doustny N=24 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Lewetyracetam Tabletka N=24 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
AUC (µg x h/ mL) <sup>^^</sup>	201,7 ± 33,6	204,7 ± 33,6	-3,0 [-22,01; 16,01]	>0,05	-
AUC <sub>(0-t)</sub> (µg x h/ mL) <sup>^^^</sup>	193,0 ± 35,3	195,2 ± 35,0	-2,2 [-22,09; 17,69]	>0,05	-
Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi (µg/mL)	21,1 ± 4,0	20,3 ± 3,9	0,8 [-1,44; 3,04]	>0,05	-
Średni czas pozostawania leku w organizmie (h)	10,3 ± 1,20	10,6 ± 1,46	-0,3 [-1,06; 0,46]	>0,05	-
Stała tempa końcowej fazy eliminacji leku z organizmu (1/h)	0,0955 ± 0,0119	0,0953 ± 0,0135	0,0002 [-0,0070; 0,0074]	>0,05	-
Okres półtrwania leku (h)	7,4 ± 0,87	7,4 ± 1,02	0,0 [-0,54; 0,54]	>0,05	-
Pozorny klirens osoczowy znormalizowany względem masy ciała (mL/min/kg)	0,86 ± 0,14	0,85 ± 0,15	0,01 [-0,07; 0,09]	>0,05	-
Pozorna objętość dystrybucji znormalizowana względem masy ciała (L/kg)	0,54 ± 0,08	0,54 ± 0,08	0,00 [-0,05; 0,05]	>0,05	-
Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam	Grupa kontrolna Lewetyracetam	MD [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]



Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Lewetyracetam	Grupa kontrolna Lewetyracetam	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
	Roztwór doustny N=24 [średnia ± SD]	Tabletka N=24 [średnia ± SD]			
	Roztwór doustny N=24 [mediana (zakres)]	Tabletka N=24 [mediana (zakres)]			
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu krwi (h)	0,50 (0,33; 1,50)	0,75 (0,50; 2,00)	-	-	-

Z powyższego porównania parametrów farmakokinetycznych w grupie ochotników przyjmującej lewetyracetam w postaci roztworu doustnego oraz tabletek wynika, że w żadnym z analizowanych parametrów klinicznych nie ma istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic. Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa również nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Lewetyracetam w postaci 10% roztworu doustnego (750 mg) jest biorównoważną oraz dobrze tolerowaną alternatywą tabletek (750 mg).

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Populacja	n/N (%)		RB (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
				LEV	CBZ			
Brak napadów padaczkowych (ogółem)	Brodie 2007	6 miesięcy	PP	173/237 (73,0)	171/235 (72,8)	1,00 [0,90; 1,12]	-	-
			ITT	190/285 (66,7)	194/291 (66,7)	1,00 [0,89; 1,12]	-	-
		12 miesięcy	PP	129/228 (56,6)	131/224 (58,5)	0,97 [0,82; 1,13]	-	-
			ITT	142/285 (49,8)	155/291 (53,3)	0,94 [0,80; 1,10]	-	-
	NCT00438451	30 tygodni	ITT	59/122 (48)	47/120 (39)	1,23 [0,93; 1,65]	-	-
		58 tygodni	ITT	52/122 (43)	40/120 (33)	1,28 [0,93; 1,78]	-	-
	Helmstaedter 2012	6 miesięcy	PP	110/138 (80)	63/84 (75)	1,06 [0,92; 1,25]	-	-
Brak napadów padaczkowych - $\geq 3$ napadów padaczkowych	Brodie 2007	6 miesięcy	PP	74/116 (63,8)	61/97 (62,9)	1,01 [0,83; 1,25]	-	-
Brak napadów padaczkowych - $\geq 2$ napadów padaczkowych	Brodie 2007	6 miesięcy	PP	99/121 (81,8)	110/138 (79,7)	1,03 [0,91; 1,16]	-	-
Ukończenie leczenia i udziału w badaniu	Brodie 2007	6 miesięcy	ITT	190/285 (66,7)	194/291 (66,7)	1,00 [0,89; 1,12]	-	-
		12 miesięcy	ITT	154/285 (54,0)	15/291 (53,6)	1,07 [0,87; 1,17]	-	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	75/122 (61)	55/120 (46)	<b>1,34</b> <b>[1,06; 1,72]</b>	-	<b>7</b> <b>[4; 33]</b>
Rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem)	Trinka 2012	12 miesięcy	ITT	126/489 (25,6)	144/499 (28,8)	0,89 [0,72; 1,09]	-	-
	Guido 2007	24 tygodnie	ITT	0/10 (0,0)	3/7 (42,9)	-	<b>OR = 0,62</b> <b>[0,01; 0,73]</b>	<b>3</b> <b>[2; 15]</b>
Rezygnacja z leczenia i	Brodie 2007	6 miesięcy	ITT	31/285	13/291	-	<b>2,43</b>	<b>NNH =</b>

udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia				(10,9)	(4,5)		[1,32; 4,53]	16 [10; 47]
	Trinka 2012	12 miesięcy	ITT	26/489 (5,3)	13/499 (2,6)	-	2,03 [1,07; 3,87]	38 [19; 363]
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Populacja	n/N (%)		RB (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
				LEV	LAM			
Ukończenie udziału w badaniu	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	130/206 (63,1)	145/203 (71,4)	0,88 [0,77; 1,01]	-	-
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	75/122 (61)	65/117 (56)	1,11 [0,89; 1,38]	-	-
Brak napadów padaczkowych	Werhahn 2012	30 tygodni	ITT	59/122 (48)	57/117 (49)	0,99 [0,76; 1,29]	-	-
		58 tygodni	ITT	52/122 (43)	44/117 (38)	1,13 [0,83; 1,55]	-	-
	Rosenow 2012	6 tygodni	ITT	139/206 (67,5)	130/203 (64,0)	1,05 [0,92; 1,21]	1,05 [0,92; 1,21]	-
			PP	97/116 (83,6)	103/129 (79,8)	1,05 [0,93; 1,18]	1,05 [0,93; 1,18]	-
	Rosenow 2012	16 tygodni	ITT	107/206 (51,9)	113/203 (55,7)	0,93 [0,78; 1,12]	0,93 [0,78; 1,12]	
	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	93/206 (45,2)	97/203 (47,8)	0,94 [0,77; 1,16]	0,94 [0,77; 1,16]	

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	średnia (SD) [%]		MD [95% CI]	Wartość p
		LEV	komparator		
<b>Lewetyracetam vs. karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu</b>					
Kontynuacja leczenia	NCT00438451	0,61	0,46	0,15	<b>0,0201</b>
<b>Lewetyracetam vs. lamotrygina</b>					
Kontynuacja leczenia	Rosenow 2012	0,61 [0,53; 0,70]	0,56 [0,47; 0,65]	0,05	0,3615

Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących lewetyracetam z kwasem walproinowym, walproinianem sodu oraz względem kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu. Próba pośredniego porównania wymienionych interwencji przez wspólny komparator również zakończyła się niepowodzeniem. Wnioskodawca odnalazł 2 randomizowane badania, w których kwas walproinowy z walproinianem sodu porównywano z karbamazepiną o przedłużonym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu, jednakże nie zdecydował się na przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na istotną heterogeniczność uwzględnionych badań, w szczególności sposobu uwalniania i zastosowanej dawki karbamazepiny.

Ocena jakości życia

W badaniu Cho 2011 wykazano istotną statystycznie (p<0,05) poprawę w zakresie oceny: nasilenia napadów padaczkowych w skali NHS3 oraz według obliczeń autorów badania nasilenia lęku w skali HAS i nasilenia depresji w skali BDI-2. Istotną statystycznie (p<0,05) poprawę autorzy badania wykazali również w przypadku oceny wydajności snu oraz krótszego czasu trwania czuwania wtrąconego w grupie badanej leczonej lewetyracetamem i w procentowym udziale fazy 3 snu wolnofalowego w grupie kontrolnej leczonej karbamazepiną o kontrolowanym uwalnianiu.

W badaniu Helmstaester 2010, w grupie badanej leczonej lewetyracetamem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o standardowym uwalnianiu, istotną statystycznie ( $p > 0,05$ ) poprawę autorzy badania wykazali w przypadku odsetka pacjentów, którzy doświadczyli pogorszenia wyników w teście EpiTrack, zdolności poznawczych w ocenie lekarza i codziennej aktywności w ocenie pacjentów oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poprawę zdolności poznawczych w ocenie lekarza oraz w ocenie samych pacjentów.

W badaniu NCT00438451, w grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej karbamazepinę o przedłużonym uwalnianiu, ocena jakości życia była istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) lepsza w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych, poziomu energii lub jej braku, zdolności poznawczych oraz ogólnej oceny jakości życia.

W tym samym badaniu, w grupie badanej leczonej lewetyracetamem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lamotryginę, ocena jakości życia była istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) lepsza w zakresie: oceny lęku związanego z występowaniem napadów padaczkowych i zdolności poznawczych.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Vetira wynika, że działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są senność i zmęczenie, natomiast często występują infekcje, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, trombocytopenia, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, pobudzenie, depresja, zmiany nastroju, wrogość, drażliwość, zaburzenia osobowości, zaburzenia myślenia, niepamięć, ataksja, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy, hiperkineza, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nasilenie kaszlu, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, wymioty, wysypka, wyprysk, świąd, ból mięśni i przypadkowe urazy. Działania niepożądane o nieznanym częstości to leukopenia, neutropenia, pancytopenia (z zaobserwowanym w kilku przypadkach zahamowaniem czynności szpiku kostnego), utrata masy ciała, parestezja, choreoatetoza, dyskineza, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i łysienie.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Populacja	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
				LEV	CBZ		
Działania niepożądane (ogółem)	NCT00438451	58 tygodni	ITT	108/122 (88,52)	108/121 (89,26)	0,99 [0,90; 1,09]	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	41/285 (14,4)	56/291 (19,2)	0,75 [0,52; 1,08]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	48/489 (9,8)	94/499 (18,8)	0,52 [0,38; 0,72]	-
	Guido 2007	24 tygodnie	ITT	0/10 (0,0)	1/7 (14,3*)	OR = 0,09 [0,00; 4,73]	-
≥1 działanie niepożądane	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	227/285 (79,6)	235/291 (80,8)	0,99 [0,91; 1,07]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	359/489 (73,4)	362/499 (72,5)	1,01 [0,94; 1,09]	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	229/489 (46,8)	261/499 (52,3)	0,90 [0,79; 1,02]	-
Poważne (ang. <i>severe</i> ) działania niepożądane	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	84/489 (17,2)	70/499 (14,0)	1,22 [0,92; 1,64]	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	67/489 (13,7)	41/499 (8,2)	<b>1,67 [1,16; 2,41]</b>	<b>NNH=19 [11; 62]</b>
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	33/122 (27,05)	36/121 (29,75)	0,91 [0,61; 1,35]	-
Zgony	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	3/489 (0,6)	2/499 (0,4)	1,53 [0,31; 7,63]	-
Konwulsje	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	9/489 (1,8)	4/499 (0,8)	2,30 [0,76; 6,99]	-
Uogólnione napady toniczno-kloniczne	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	4/489 (0,8)	1/499 (0,2)	4,08 [0,62; 27,10]	-
Ból głowy	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	59/285 (20,7)	74/291 (25,4)	0,81 [0,60; 1,10]	-

	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	101/489 (20,7)	112/499 (22,4)	0,92 [0,73; 1,17]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	31/122 (25,41)	29/121 (23,97)	1,62 [0,98; 2,70]	-
Zmęczenie	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	47/285 (16,5)	41/291 (14,1)	1,17 [0,80; 1,72]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	74/489 (15,1)	95/499 (19,0)	0,79 [0,60; 1,05]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	31/122 (25,41)	46/121 (38,02)	<b>0,67 [0,46; 0,97]</b>	<b>8 [5; 113]</b>
Senność	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	32/285 (11,2)	27/291 (9,3)	1,21 [0,75; 1,96]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	39/489 (8,0)	35/499 (7,0)	1,14 [0,74; 1,76]	-
Zawroty głowy	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	31/285 (10,9)	40/291 (13,7)	0,79 [0,51; 1,22]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	45/489 (9,2)	52/499 (10,4)	0,88 [0,61; 1,29]	-
Zapalenie nosogardzieli	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	26/285 (9,1)	28/291 (9,6)	0,95 [0,57; 1,57]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	24/489 (4,9)	32/499 (6,4)	0,77 [0,46; 1,27]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	20/122 (16,39)	13/121 (10,74)	1,53 [0,81; 2,91]	-
Grypa	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	24/285 (8,4)	25/291 (8,6)	0,98 [0,58; 1,66]	-
Biegunka	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	21/285 (7,4)	19/291 (6,5)	1,13 [0,63; 2,04]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	19/489 (3,9)	20/499 (4,0)	0,97 [0,53; 1,78]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	9/122 (7,38)	13/121 (10,74)	0,69 [0,31; 1,51]	-
Nudności	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	20/285 (7,0)	31/291 (10,7)	0,66 [0,39; 1,12]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	32/489 (6,5)	39/499 (7,8)	0,84 [0,54; 1,31]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	11/122 (9,02)	18/121 (14,88)	0,61 [0,30; 1,21]	-
Depresja	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	18/285 (6,3)	6/291 (2,1)	<b>3,06 [1,27; 7,41]</b>	<b>NNH=24 [13; 95]</b>
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	22/489 (4,5)	13/499 (2,6)	1,73 [0,89; 3,35]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	4/122 (3,28)	6/121 (4,96)	0,66 [0,20; 2,13]	-
Bezsennaść	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	17/285 (6,0)	7/291 (2,4)	<b>2,48 [1,07; 5,76]</b>	<b>NNH=29 [14; 319]</b>
Zawroty głowy typu błędnikowego	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	15/285 (5,3)	13/291 (4,5)	1,18 [0,58; 2,40]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	16/489 (3,3)	25/499 (5,0)	0,65 [0,36; 1,20]	-
Wzrost masy ciała	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	9/285 (3,2)	19/291 (6,5)	0,48 [0,23; 1,03]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	26/489 (5,3)	33/499 (6,6)	0,80 [0,49; 1,32]	-
Utrata masy ciała	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	8/489 (1,6)	11/499 (2,2)	0,74 [0,31; 1,78]	-
Bóle pleców	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	8/285 (2,8)	20/291 (6,9)	<b>0,41 [0,19; 0,89]</b>	<b>25 [13; 171]</b>
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	9/122 (7,38)	4/121 (3,31)	2,23 [0,75; 6,70]	-
Wysypka	Brodie 2007	12 miesięcy	ITT	8/285 (2,8)	16/291 (5,5)	0,51 [0,23; 1,15]	-
	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	9/489 (1,8)	29/499 (5,8)	<b>0,32 [0,15; 0,65]</b>	<b>26 [16; 61]</b>
Drżenie	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	10/489 (2,0)	11/499 (2,2)	0,93 [0,41; 2,11]	-
	NCT00438451	58 tygodni	ITT	6/122 (4,92)	5/121 (4,13)	1,19 [0,40; 3,59]	-
Łysienie	Trinka 2012	12 miesięcy	PP	5/489 (1,0)	5/499 (1,0)	1,02 [0,32; 3,28]	-

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

Zaparcia	NCT00438451	58 tygodni	ITT	2/122 (1,64)	15/121 (12,40)	<b>0,13 [0,03; 0,50]</b>	<b>10 [6; 21]</b>
Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	NCT00438451	58 tygodni	ITT	4/122 (3,28)	18/121 (14,88)	<b>0,22 [0,08; 0,60]</b>	<b>9 [6; 22]</b>
Niewydolność nerek	NCT00438451	58 tygodni	ITT	9 (7,38)	0 (0)	<b>OR = 7,85 [2,08;29,63]</b>	<b>NNH=14 [8; 26]</b>
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Populacja	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
				LEV	LAM		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	17/204 (8,3)	8/201 (4,0)	2,09 [0,95; 4,66]	-
Działania niepożądane (ogółem)	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	152/204 (74,5)	142/201 (70,6)	1,05 [0,94; 1,19]	-
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	108/122 (88,52)	110/117 (94,02)	0,96 [0,88; 1,05]	-
Ciężkie działania niepożądane	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	15/204 (7,4)	20/201 (10,0)	0,74 [0,39; 1,39]	-
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	33/122 (27,05)	32/117 (27,35)	0,99 [0,65; 1,50]	-
Zmęczenie	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	67/204 (32,8)	33/201 (16,4)	<b>2,00 [1,39; 2,90]</b>	<b>NNH=7 [5; 13]</b>
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	31/117 (25,41)	23/117 (19,66)	1,29 [0,81; 2,08]	-
Ból głowy	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	47/204 (23,0)	56/201 (27,9)	0,83 [0,59; 1,15]	-
Zawroty głowy typu błędnikowego	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	35/204 (17,2)	39/201 (19,4)	0,88 [0,59; 1,33]	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	35/204 (17,2)	27/201 (13,4)	1,28 [0,81; 2,02]	-
Zaburzenia snu	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	22/204 (10,8)	33/201 (16,4)	0,66 [0,40; 1,08]	-
Agresja	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	18/204 (8,8)	5/201 (2,5)	<b>3,55 [1,40; 9,09]</b>	<b>NNH=16 [9; 51]</b>
Depresja	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	10/204 (4,9)	6/201 (3,0)	1,64 [0,63; 4,28]	-
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	4/122 (3,28)	4/117 (3,42)	0,96 [0,27; 3,43]	-
Oslabienie	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	10/204 (4,9)	8/201 (4,0)	1,23 [0,51; 2,97]	-
Wysypka	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	9/204 (4,4)	19/201 (9,5)	<b>0,47 [0,22; 0,99]</b>	<b>20 [10; 1015]</b>
Nudności	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	9/204 (4,4)	19/201 (9,5)	<b>0,47 [0,22; 0,99]</b>	<b>NNT=20 [10; 1015]</b>
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	11/122 (9,02)	17/117 (14,53)	0,62 [0,31; 1,25]	-
Biegunka	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	6/204 (2,9)	10/201 (5,0)	0,59 [0,23; 1,54]	-
	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	9/122 (7,38)	14/117 (11,97)	0,62 [0,28; 1,34]	-
Drżenie	Rosenow 2012	26 tygodni	ITT	6/204 (2,9)	15/201 (7,5)	<b>0,39 [0,16; 0,96]</b>	<b>NNH=23 [11; 469]</b>
Suchość w ustach	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	1/122 (0,82)	7/117 (5,98)	<b>0,14 [0,02; 0,83]</b>	<b>20 [9; 133]</b>
Wymioty	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	5/122 (4,10)	7/117 (5,98)	0,69 [0,24; 1,99]	-
Zapalenie oskrzeli	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	0/122 (0)	7/117 (5,98)	<b>OR=0,12 [0,03; 0,55]</b>	<b>17 [9; 36]</b>
Zapalenie nosogardzieli	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	20/122	8/117	<b>2,40</b>	<b>NNH=11</b>

	2012			(16,39)	(6,84)	[1,13; 5,16]	[6; 69]
Upadek	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	1/122 (0,82)	6/117 (5,13)	0,16 [0,03; 0,99]	24 [10; 3280]
Bóle mięśni	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	2/122 (1,64)	8/117 (6,84)	0,24 [0,06; 0,97]	20 [9; 769]
Bóle kończyn	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	8/122 (6,56)	7/117 (5,98)	1,10 [0,43; 2,83]	-
Napady typu <i>grand mal</i>	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	1/122 (0,82)	7/177 (5,98)	0,14 [0,02; 0,83]	20 [9; 133]
Napady częściowe	Werhahn 2012	58 tygodni	ITT	1/122 (0,82)	8/117 (6,84)	0,12 [0,02; 0,72]	17 [9; 68]

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono 2 ostrzeżenia opublikowane w 2010 roku, dotyczące możliwości wystąpienia błędu dawkowania podczas stosowania roztworu doustnego Keppra® w związku ze zmianą oznaczenia podziałek na strzykawkach oraz pojawieniem się nowych opakowań leku dla niemowląt i dzieci w wieku do 4 lat.

Z danych zawartych w EPAR wynika, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Keppra® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to senność i astenia (osłabienie) lub uczucie zmęczenia. Preparatu Keppra® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na lewetyracetam lub inne pochodne pirolidynowe (leki o podobnej budowie jak lewetyracetam) lub na którykolwiek składnik preparatu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Keppra® przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu.

Na stronach FDA zidentyfikowano również 2 ostrzeżenia dotyczące stosowania preparatu Keppra® (lewetyracetam) w połączeniu z preparatem Kaletra® (lopinawir/ rytonawir). FDA i Podmiot odpowiedzialny (UCB Pharma) w roku 2003 powiadomiły służby zdrowia o możliwościach wystąpienia błędów w dawkowaniu podczas stosowania leku przeciwpadaczkowego Keppra® (lewetyracetam) oraz leku antyretrowirusowego Kaletra® (lopinawir z rytonawirem). Podkreślają one, że należy mieć na uwadze fakt, iż pacjenci otrzymujący nieprawidłowe dawkowanie leków byłoby nadmiernie narażeni na niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, pacjenci z padaczką, którzy nie otrzymają leków przeciwpadaczkowych ze względu na możliwość błędu podania nieprawidłowej dawki leku będą leczeni w sposób niewystarczający i mogą u nich wystąpić poważne konsekwencje, m.in. w postaci stanów padaczkowych.

W 2009 roku FDA opublikowała ostrzeżenie dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych: karbamazepina, felbamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramát, walproinian, zonisamid, w związku z 2-krotnie większym ryzykiem popełnienia samobójstwa przez pacjentów z padaczką, zaburzeniami psychicznymi i innymi schorzeniami (np. migreną lub bólem neuropatycznym) przyjmujących te leki (0,43%) w porównaniu do chorych otrzymujących aktywne placebo (0,22%).

### 3.4. Ograniczenia analizy klinicznej wg. Wnioskodawcy

1. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego z wybranymi, aktywnymi komparatorami: karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu), lamotrygina, w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

2. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego lewetyracetamu w postaci tabletek z wybranymi, aktywnymi komparatorami: kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu

z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

3. Brak możliwości przeprowadzenia zestawienia wyników porównania bezpośredniego lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego/ tabletek z naturalnym przebiegiem choroby rozumianym np. jako podanie placebo oraz wyników porównania bezpośredniego wybranych, aktywnych komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby: kwas walproinowy (o standardowym uwalnianiu), walproinian sodu (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu), kwas walproinowy w połączeniu z walproinianem sodu (o przedłużonym uwalnianiu) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką, ze względu na brak takich badań klinicznych.

4. Z powodu braku odpowiednich badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego, uwzględniono badania z zastosowaniem lewetyracetamu w postaci tabletek w porównaniu z wybranymi, aktywnymi komparatorami: karbamazepina (o standardowym i przedłużonym uwalnianiu) i lamotrygina w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką – porównanie bezpośrednie.

5. Ocenę skuteczności oparto o wyniki zawarte w dziennikach napadów padaczkowych prowadzonych przez samych pacjentów lub ich rodziców/ prawnych opiekunów, co mogło generować pewne błędy, szczególnie jeśli byli oni zobowiązani do rozróżniania rodzajów napadów padaczkowych, jednak z uwagi na fakt, że badania były podwójnie zamaskowane, ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych.

6. Występujące działania niepożądane były różnie definiowane co oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie opisywane. Ponadto, działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal.

7. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

### 3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W analizie wnioskodawcy dowiedziano biorównoważności lewetyracetamu w postaci roztworu doustnego i tabletek (badanie Coupez 2003, 2004), a następnie porównano lewetyracetam (w postaci tabletek) z karbamazepiną i lamotryginą (w postaci tabletek). Takie postępowanie zostało uznane za zasadne. Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników. Lewetyracetam okazał się istotnie statystycznie lepszy w następujących punktach końcowych: ukończenie leczenia i udziału w badaniu, kontynuacja leczenia, rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu (ogółem) oraz rezygnacja z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (NCT00438451, Guido 2007, Brodie 2007), natomiast istotnie statystycznie gorszy w rezygnacji z leczenia i udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Trinka 2012). W przypadku oceny jakości życia lewetyracetam okazał się istotnie statystycznie lepszy od karbamazepiny i lamotryginy w wielu punktach kontrolnych.

Lewetyracetam to bezpieczny lek, którego działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są senność i zmęczenie (Charakterystyka Produktu Leczniczego Vetira). W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy wykazano, że lewetyracetam to lek o podobnym profilu bezpieczeństwa do karbamazepiny i lamotryginy, wykazujący poprawę lub pogorszenie w niektórych punktach kontrolnych.

Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących lewetyracetam z kwasem walproinowym, walproinianem sodu oraz względem kwasu walproinowego w połączeniu z walproinianem sodu. Próba pośredniego porównania wymienionych interwencji przez wspólny komparator również zakończyła się niepowodzeniem.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Podsumowując, lewetyracetam jest istotnie statystycznie i klinicznie podobnie skuteczny oraz bezpieczny w porównaniu do karbamazepiny i lamotryginy w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 13. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Vetira® w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat.

### Technika analityczna

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji

Przy braku różnic w wynikach zdrowotnych w ramach niniejszej analizy ekonomicznej zestawiono koszty i konsekwencje zastosowania porównywanych technologii lekowych z określeniem różnicy w koszcie całkowitym. Przeprowadzono również estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności.

Wyniki zdrowotne zaprezentowano pod postacią lat życia i lat życia skorygowanych o jakość.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 105 801 PLN

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji
- różnicy w koszcie całkowitym pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ilorazu kosztów-efektywności oraz ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu
- cenę zbytu netto
- cenę zbytu netto przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od najniższego ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii

### Porównywane interwencje

[Redacted content]

### Perspektywa

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz

- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza pacjentów lub ich opiekunów, koszt dodatkowej opieki) nie są mierzalne w warunkach polskich.

Ponadto nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych stwierdzających wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na produktywność pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

### Horyzont czasowy

[Redacted content]

### Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie  $\pm 5\%$  wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5% do +1,5% wartości podstawowej (3,5%).

### Koszty

[Redacted content]

### Model

[Redacted content]

[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] Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 14. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[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]
	[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]	


**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[Redacted text block containing limitations according to the applicant]

**4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

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



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

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Oceniono prawidłowość konstrukcji modelu oraz wyniki oceny. Błędów nie stwierdzono.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Zestawienie kosztów konsekwencji dla porównania Vetiry z Walproinianem sodu (wszystkie postacie płynne), kwasem walproinowym= walproinian sodu (granulat), karbamazepiną (zawiesina doustna), lamotryginą (tabletki do sporządzania zawiesiny) w horyzoncie czasowym [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]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Wynik analizy progowej

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

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[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]

**Wielokierunkowa analiza wrażliwości**

[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 block]

**4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

**4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej**

[Redacted text block]



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetiracetam, roztwór doustny, EAN 5909990935901) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2017 roku.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców rozszerzenia grona refundowanych wskazań do stosowania ocenianego produktu o monoterapię napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

#### **Populacja i wielkość sprzedaży**

Populację stanowią pacjenci od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi oraz częściowymi wtórnie uogólnionymi

#### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz świadczeniobiorcy

**Horyzont czasowy**

[Redacted content]

**Kluczowe założenia**

[Redacted content]

**Koszty**

[Redacted content]





klinicznej i ekonomicznej?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]

\* [redacted]

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów				
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
<b>Perspektywa świadczeniobiorcy</b>				

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów				
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>					

Perspektywa świadczeniobiorcy				
[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]

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MINIMALNY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

WARIANT MAKSYMALNY	[redacted]				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Perspektywa świadczeniobiorcy</b>				
	[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]
	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa świadczeniobiorcy</b>					
[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]	

**Podsumowanie**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira® (levetiracetam, roztwór doustny, EAN 5909990935901) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2017 roku. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców rozszerzenia grona refundowanych wskazań do stosowania ocenianego produktu o monoterapię napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Jako początek przyjmując pierwszy dzień miesiąca obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

**7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę


Tabela 24. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 4lat)

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 25. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2011	Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu pacjentów z padaczką	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	W raporcie HTA wskazano, że badań klinicznych z zastosowaniem lewetyracetamu w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych jest niewiele, stąd dostępne dane ograniczają możliwość wyciągnięcia wniosków. W 2 badaniach RCT wyniki wskazują, że lewetyracetam jest podobnie skuteczny co karbamazepina o kontrolowanym uwalnianiu i lamotrygina w zakresie redukcji napadów padaczkowych u dorosłych pacjentów. Ponadto, są przesłanki, że pacjenci leczeni lewetyracetamem są bardziej skłonni do kontynuowania leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe.
Haute Autorité Santé (HAS), 2010	Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu padaczki w warunkach praktyki	Rekomendacja wydana na podst. 2 obserwacyjnych	W ramach 2 badań obserwacyjnych prowadzonych z udziałem pacjentów z padaczką leczonych lewetyracetamem w ramach monoterapii lub terapii

Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką

	klinicznej w celu przedłużenia zezwolenia na częściową refundację leku	badania	wspomagającej wykazano skuteczność leczenia w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych i wzrostu odpowiedzi na leczenie. Większość pacjentów leczono z powodu napadów częściowych, analizowane populacje obejmowały zarówno dorosłych, jak i dzieci. Lewetyracetam był również dobrze tolerowany przez pacjentów. W oparciu o wyniki obu badań agencja HAS rekomendowała przedłużenie zezwolenia na częściową refundację leku.
Scottish Medicines Consortium (SMC), 2007	Ocena efektywności klinicznej lewetyracetamu w leczeniu napadów częściowych wtórnie uogólnionych lub nie u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 16 lat w ramach monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki.	Rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	W uwzględnionym w raporcie HTA badaniu klinicznym wykazano, że lewetyracetam w dawce 1 000 mg/dobę był porównywalnie skuteczny ( $p > 0,05$ ) do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 400 mg/dobę w zakresie całkowitej redukcji częstości napadów padaczkowych w ciągu 6 i 12 miesięcy leczenia. Lewetyracetam był również dobrze tolerowany przez pacjentów, częściej wywoływał działania niepożądane natury psychicznej (depresję, nerwowość, bezsenność), ale rzadziej wywoływał reakcje skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe w porównaniu do karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu. Na podstawie wyników badania zalecane jest stosowanie lewetyracetamu w monoterapii nowo zdiagnozowanej padaczki z napadami częściowymi wtórnie uogólnionymi lub nie u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, zarówno w postaci tabletek, jak i roztworu doustnego.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2012	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu (rekomendacja wydana na podstawie opublikowanych przez NICE wytycznych w 2012 r.)	Nie należy rekomendować. Lewetyracetam nie jest opłacalny wg kosztów z czerwca 2011 r. Należy stosować lewetyracetam, pod warunkiem, że koszt nabycia tego leku spadnie do co najmniej 50% kosztów z czerwca 2011 (wartość podana w Taryfie Leków National Health Service dla Anglii i Walii), jeśli karbamazepina i lamotrygina są nieodpowiednie lub nie są tolerowane.
Haute Autorité Santé (HAS), Francja, 2009	Lewetyracetam 250 mg, 500 mg, 1000 mg tabletki powlekane 100 mg / ml zawiesina doustna: 100 mg / ml, roztwór rozcieńczony do infuzji	Rada Przejrzystości zaleca włączenie lewetyracetamu na listę leków refundowanych przez National Insurance oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i różnych służbach publicznych
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2008	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu	Lewetyracetam jest rekomendowany na podstawie analizy minimalizacji kosztów lamotryginy i lewetyracetamu w tak samo skutecznych dawkach – 2887 mg dla lewetyracetamu i 296 mg dla lamotryginy.
Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, 2007	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej lewetyracetamu	Lewetyracetam nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland w monoterapii w leczeniu napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką. Wykazano, że lewetyracetam nie jest gorszy od karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu, która jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku dla padaczki z napadami częściowymi. Jednak uzasadnienie producenta dotyczące kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC, ponadto producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.







Tabela 29. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania &lt;nazwa&gt; w &lt;wskazanie&gt;

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Levetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym od ponad 10 lat (został zarejestrowany w 1999 r.). Lek ten charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością kliniczną i dobrym profilem bezpieczeństwa. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, lek może być stosowany w napadach częściowych oraz napadach pierwotnie z wtórnych uogólnionych. Levetiracetam w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi ma odmienny, unikalny mechanizm działania. Levetiracetam nie jest metabolizowany przez układ cytochromów p 450, dlatego ryzyko interakcji z innymi lekami jest stosunkowo niskie. Istotne znaczenie ma również fakt, że w porównaniu z innymi lekami jak wykazują ostatnie badania ma niskie ryzyko teratogenności. Od 2004 roku jest uznawany przez ekspertów jako lek do leczenia napadów częściowych lub częściowych z wtórnym uogólnieniem. Również eksperci z NICE wpisali levetiracetam do grupy leków I rzutnie.</p>	<p>Nie ma żadnych danych merytorycznych, które mogłyby być podstawą negatywnej opinii.</p>	<p>Zdecydowanie popieram finansowanie produktu leczniczego Vetira (levetiracetam), roztwór doustny. Levetiracetam jest lekiem refundowanym, stosowanym u chorych z nowo rozpoznaną padaczką jest również u pacjentów z padaczką lekooporną. Roztwór płynny leku u chorych z zaburzeniami połykania jest konieczny do prowadzenia prawidłowej terapii.</p>
<p><b>Dr Sławomir Wawrzyniak</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p>	<p>U części chorych z trudnościami połykania (np. zespół opuszkowy) połknięcie tabletki jest utrudnione, a czasem niemożliwe</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>U części chorych z trudnościami połykania (np. zespół opuszkowy) połknięcie tabletki jest utrudnione, a czasem niemożliwe</p>
<p><b>Dr Grażyna Sergot – Martynowska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p>Brak</p>	<p>Są inne możliwości leczenia nowo rozpoznanej badaczki, lekiem I rzutu w tym wskazaniu jest CBZ i VPA</p>	<p>Roztwór LEV w wieku powyżej 16 lat miałby zastosowanie u niewielkiej liczby pacjentów.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p>	<p>Levetiracetam – farmaceutyk stosowany po dopuszczeniu do obrotu od kilkunastu lat w USA i Europie. O odmiennym, niepowtarzalnym mechanizmie działania, stosowany z dobrym efektem w napadach częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia. Zaaprobowany przez międzynarodowe gremia epileptologów.</p>	<p>Brak</p>	<p>Na rynku obecnie są preparaty o tej samej budowie chemicznej, wnioskowana technologia mogłaby być jedynie uzupełnieniem.</p>



wnioskodawcy wykazano, że lewetyracetam to lek o podobnym profilu bezpieczeństwa do karbamazepiny i lamotryginy, wykazujący poprawę lub pogorszenie w niektórych punktach kontrolnych.

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[Redacted content]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted content]

[Redacted content]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania lewetyracetamu, wszystkie były pozytywne oraz 2 pozytywne i 2 negatywne rekomendacje finansowe. Agencja NICE negatywną rekomendację wytłumaczyła tym, iż koszt leku powinien zmniejszyć się o połowę względem kosztów z czerwca 2011 r., aby lewetyracetam mógł być lekiem drugiego rzutu.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>Centrum HTA 2013</b>	[REDACTED]; Zastosowanie produktu leczniczego Vetira® w postaci roztworu doustnego (lewetyracetam) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką; Analiza problemu decyzyjnego,
<b>Centrum HTA 2013</b>	[REDACTED] Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów od 16 roku życia z nowo rozpoznaną padaczką w porównaniu do wybranych komparatorów; Przegląd systematyczny badań,
<b>Centrum HTA 2013</b>	[REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów od 16 lat w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna,
<b>Centrum HTA 2013</b>	[REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira® (lewetyracetam, roztwór doustny) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia,
<b>Centrum HTA 2013</b>	[REDACTED], Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vetira® (EAN 5909990935901) w monoterapii napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką w warunkach polskich, Analiza racjonalizacyjna,
<b>Epileptic Society 2011</b>	Margaret j. Jackson; Starting antiepileptic drug treatment; Department of Neurology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, Chapter 26
<b>ILAE 2006</b>	Tracy Glauser, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, David Chadwick, Carlos Guerreiro, Reetta Kalviainen, Richard Mattson, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson; Original Research ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes; Epilepsia, 47(7):1094–1120, 2006 Blackwell Publishing, Inc.
<b>NCGC 2012</b>	Pharmacological update if the Clinical Guideline 20; The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; January 2012
<b>NICE 2012</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence ; the epilepsies; the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; NICE clinical guideline 137; January 2012
<b>SIGN 2003</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults; A national clinical guideline; April 2003
<b>HAS 2009</b>	Transparency committee; Opinion 28 February 2007; KEPBRA 250 mg film-coated scored tablets Box of 60 tablets (CIP: 356 013-6); KEPBRA 500 mg film-coated scored tablets Box of 60 tablets (CIP: 356 016-5); KEPBRA 1,000 mg film-coated scored tablets Box of 60 tablets (CIP: 356 022-5); KEPBRA 100 mg/ml drinkable suspension 1 300-ml vial (CIP: 370 238-1); KEPBRA 100 mg/ml solution to be diluted for infusion Box of 10 vials (CIP: 375 893-8)
<b>PBAC 2008</b>	November 2008 PBAC OUTCOMES – Positive Recommendations
<b>PBAC 2010</b>	MARCH 2010 PBAC MEETING OUTCOMES - Positive recommendations
<b>SMC 2007</b>	Scottish Medicines Consortium; levetiracetam 250, 500, 750 and 1000mg tablets and levetiracetam oral solution 100mg/ml (Keppra®) No. (397/07); 10 August 2007
<b>Szczeklik 2011</b>	Szczeklik, Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011

### Korespondencja

1. Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach AOTM-DS.-4350-5(2)/ŁB//2013 z dnia 01.07.2013 r.
2. Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach MZ-PLR-460-16004-96/JA/13; MZ-PLR-460-14222-14/JA/13;
3. Opinia Prof. dr hab. Krystyny Pierzchały Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii z dnia 14.08.2013
4. Opinia dr Grażyny Sergot-Martynowskiej Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej z dnia 29.08.2013r
5. Opinia prof. dr hab. Danuty Ryglewicz Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii z dnia 28.08.2013 r.
6. Opinia dr Sławomira Wawrzyniaka Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii z dnia 29.08.2013 r.

