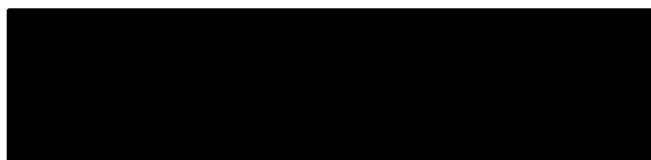


Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia)

Analiza problemu decyzyjnego



lipiec 2013

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Lakoamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] lipiec 2013.

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	7
1 Cel analizy	10
2 Populacja (P)	11
2.1 Definicja jednostki chorobowej	11
2.2 Klasyfikacja	12
2.3 Etiologia i patogenezę	14
2.4 Czynniki ryzyka	15
2.5 Objawy	16
2.6 Epidemiologia	17
2.7 Historia naturalna	19
2.8 Rokowanie	20
2.9 Rozpoznanie i diagnostyka	21
2.10 Leczenie	23
2.10.1 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia padaczki	26
2.10.1.1 Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2011)	26
2.10.1.2 International League Against Epilepsy (ILAE 2013)	27
2.10.1.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012)	28
2.10.1.4 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012)	29
2.10.1.5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2007)	32
2.10.1.6 American Academy of Neurology i American Epilepsy Society (AAN i AES 2004)	
32	
2.10.1.7 Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Federation Francaise	
de Neurologie i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (ANAES, FFN i LFCE 2004)	34
2.10.1.8 Podsumowanie	34
2.10.2 Rekomendacje refundacyjne	37
3 Interwencja (I)	40
3.1 Dane produktu	40
3.2 Mechanizm działania	41
3.3 Zarejestrowane wskazania	41



3.4	Dawkowanie i sposób podania	41
3.5	Przeciwwskazania	42
3.6	Przedawkowanie.....	42
3.7	Działania niepożądane	43
4	Interwencje alternatywne – komparatory (C)	47
4.1	Retygabina (Trobal [®]).....	51
4.1.1	Dane produktu	51
4.1.2	Mechanizm działania	51
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	52
4.1.4	Dawkowanie i sposób podania	52
4.1.5	Przeciwwskazania	53
4.1.6	Przedawkowanie.....	54
4.1.7	Działania niepożądane	54
5	Efekty zdrowotne (O)	58
6	Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....	59
7	Dotychczasowa ocena AOTM	64
8	Problem decyzyjny wg PICO	68
	Spis tabel.....	70
	Spis rycin	71
	Piśmiennictwo	72

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Skróty i akronimy

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AES	<i>American Epilepsy Society</i>
ANAES	<i>Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FFN	<i>Federation Francaise de Neurologie</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IBE	<i>International Bureau for Epilepsy</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LFCE	<i>Ligue Francaise Contre L'Epilepsie</i>
LPP	leki przeciwpadaczkowe
MR	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)



PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUDEP	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>)
TK	tomografia komputerowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Słowa kluczowe

lakozamid, padaczka lekooporna, napady padaczkowe, napady częściowe, napady częściowe wtórnie uogólnione, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lakozamidu (Vimpat®, UCB Pharma) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania lakozamidu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd wybranych rekomendacji agencji HTA;
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Populacja (P)

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.² Współcześnie padaczka definiowana jest jako występowanie przemijających, zsynchronizowanych salw nadmiernych, niekontrolowanych wyładowań w obrębie neuronów prowadzących do klinicznie jawnych napadów. Ważne, aby występowały spontanicznie, ponieważ pojedynczego napadu nie można uznać za padaczkę.³


Zespół padaczkowy to padaczka o charakterystycznym i swoistym obrazie klinicznym, obejmującym określony typ (lub typy) napadów i współistniejące zaburzenia, cechująca się szczególną etiologią, podobnym wiekiem zachorowania, podobną odpowiedzią na leczenie i podobnym rokowaniem u wszystkich chorych.²

Napad padaczkowy jest klinicznym objawem nieprawidłowego, nadmiernego wyładowania elektrycznego grupy neuronów w mózgu. Podczas napadu padaczkowego, normalna aktywność neuronów ulega zaburzeniu, co może powodować nietypowe doznania czuciowe, zaburzenia emocji i zachowania lub w niektórych przypadkach drgawki, skurcze mięśni i utratę świadomości.²

Padaczka lekooporna

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2011 roku padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Ważne jest kryterium minimalnego czasu trwania remisji: 12 miesięcy lub trzykrotność odstępu międzynapadowego w okresie przed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybieramy okres dłuższy.³

Według konsensusu *International League Against Epilepsy* (ILAE) z 2009 roku lekooporność można ustalić jedynie na podstawie informatywnych [1] prób leczenia – 2 leki przeciwpadaczkowe zostały właściwie wybrane i były odpowiednio stosowane, a żadna z prób leczenia zaliczona do kryteriów oporności nie może się kwalifikować do kategorii "skuteczność nieustalona [2]". U niektórych pacjentów "niepowodzeniem [3]" może się zakończyć wiele prób leczenia przeciwpadaczkowego, zanim nieskuteczne okażą się 2 "odpowiednio [4]" stosowane leki (2 informatywne próby leczenia).⁴



[1] Próba informatywna: minimalny zestaw danych niezbędnych do ustalenia, czy próba stosowania danej interwencji terapeutycznej jest informatywna i obejmuje: rodzaj interwencji (np. lek stosowany w leczeniu przeciwpadaczkowym), sposób podania (np. postać, dawka, częstość dawkowania i przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących przyjmowania leku), czas trwania leczenia (występowanie napadów i działań niepożądanych w czasie leczenia, czy podejmowano próby dostosowania dawki leku, powód/powody zakończenia leczenia).

[2] Skuteczność nieustalona: jeżeli pacjent pozostaje bez napadów 3 razy dłużej niż wynosił odstęp między napadami przed zastosowaniem interwencji, ale krócej niż 12 miesięcy, opanowanie napadów należy określić jako "nieustalone". W przypadku wystąpienia kolejnego napadu przed upływem 12 miesięcy od zastosowania interwencji należy rozpoznać "nieskuteczność leczenia", nawet jeśli częstotliwość napadów zmniejszyła się w porównaniu z okresem przed interwencją.

[3] Wg konsensusu ILAE określono skuteczność leczenia w 3 kategoriach: bez napadów, nieskuteczność leczenia, skuteczność nieustalona (patrz wyżej). Ustąpienie napadów określono jako brak napadów przez okres (a) co najmniej 3 razy dłuższy od najdłuższego odstępu między napadami przed zastosowaniem interwencji (na podstawie napadów występujących w poprzednich 12 miesiącach) lub (b) 12 miesięcy (a lub b w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy). Nieskuteczność leczenia określono jako nawrót napadu (lub napadów) po interwencji.

[4] Za "odpowiednią" można uznać interwencję o potwierdzonej wcześniej skuteczności, najlepiej w badaniach z randomizacją, które są najbardziej wiarygodne.

Powszechnie uważa się, że na **padaczkę lekooporną** cierpi od 20 do 30% pacjentów z padaczką.^{3,5,6}

2.2 Klasyfikacja

Termin padaczka obejmuje bardzo wiele zespołów i jednostek chorobowych o bardzo złożonym patomechanizmie i etiologii.³ Klasyfikacja padaczek stanowi złożony problem i podlega ciągłej modyfikacji.² Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE wygląda następująco:

1. Uwarunkowane genetycznie zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione):
 - ustępujące samoistnie drgawki okresu noworodkowego,
 - ustępująca samoistnie padaczka okresu dziecięcego,
 - z iglicami w okolicach centralno-skroniowych,
 - z iglicami w okolicach potylicznych,
 - padaczka z napadami nieświadomości wieku dziecięcego lub młodzieńczego,

- padaczka miokloniczna wieku młodzieńczego (w tym uogólnione napady toniczno-kloniczne w czasie budzenia się),
 - padaczka idiopatyczna, nieokreślona;
2. uwarunkowane zmianami strukturalnymi lub metabolicznymi (spowodowane nabytymi czynnikami uszkodzającymi OUN) zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione):
- zespół Westa (napady zgięciowe),
 - zespół Lennoxa i Gastauta,
 - wczesna encefalopatia miokloniczna,
 - padaczka częściowa ciągła,
 - zespół Rasmussena,
 - postać ograniczona,
 - nabyta afazja padaczkowa (zespół Landaua i Kleffnera),
 - padaczka płata skroniowego,
 - padaczka płata czołowego,
 - padaczka płata potylicznego,
 - inne padaczki objawowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone;
3. zespoły padaczkowe o nieznanym etiologii, zlokalizowane lub uogólnione, nieokreślone:
- drgawki gorączkowe plus,
 - padaczka odruchowa (np. pierwotna padaczka związana z czytaniem),
 - inne nieokreślone zespoły.²

Zgodnie z klasyfikacją ILAE z 1981 napady padaczkowe dzielą się na:

1. Napady częściowe (ogniskowe):

- częściowe proste:
 - zachowanie świadomości;
 - objawy ruchowe, czuciowe (w tym: wzrokowe, somatosensoryczne, słuchowe, węchowe, smakowe, z zawrotami głowy), psychiczne, wegetatywne;
- częściowe złożone:
 - zaburzenia lub utrata świadomości;
 - rozpoczynające się jako napady częściowe proste z dołączającymi się później zaburzeniami świadomości, z zaburzeniami świadomości od początku napadu lub z automatyzmami;
- częściowe wtórnie uogólnione:
 - rozpoczynające się w ściśle określonym rejonie mózgu, od wyładowania ogniskowego w obrębie jednego obszaru, w jednej półkuli mózgu; następnie czynność napadowa zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony.

2. Napady pierwotnie uogólnione (nagłe wyładowania padaczkowe komórek nerwowych występujące symetrycznie w obu półkulach mózgu bez uchwytneho ogniskowego początku):

- z drgawkami (niekiedy z przygryzieniem języka czy błony śluzowej policzka lub/i mimowolnym oddaniem moczu; trwają od 1 do 3 minut, zwykle z wyłączeniem świadomości) oraz niedrgawkowe (z utratą świadomości na kilka lub kilkanaście sekund):
 - napady nieświadomości (typowe i nietypowe): cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy;
 - napady miokloniczne z gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni;
 - napady kloniczne - z synchronicznymi skurczami mięśni;
 - napady toniczne - z nagłą utratą świadomości i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn;
 - napady toniczno-kloniczne (w różnych zestawieniach składników napadu tonicznego i klonicznego);
 - napady atoniczne (astatyczne) - charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

3. Napady niesklasyfikowane:

- napady zgięciowe.²

Klasyfikacja napadów padaczkowych ILAE z 1981 r. została uaktualniona w 2009 roku, celem uproszczenia stosowanej terminologii i zapewnienia jednoznaczności. W aktualnej klasyfikacji zrezygnowano z podziału napadów ogniskowych na podgrupy, wprowadzając określenia opisowe (np. napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości, z zaburzeniami świadomości lub przechodzące w obustronny napad drgawkowy). Ponadto wśród napadów nieświadomości wyróżniono: typowe, nietypowe, miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek, natomiast wśród napadów mioklonicznych – miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne.^{2,7}

Zgodnie Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lakozamid jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych (prostych, złożonych, wtórnie uogólnionych) u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką.⁸

2.3 Etiologia i patogeneza

Istota padaczki polega na napadowym, nawracającym, samopodtrzymującym się zaburzeniu funkcji mózgu, charakteryzującym się nadmiernymi, synchronicznymi wyładowaniami elektrycznymi grup neuronów.⁹

Zaburzenia wyładowań neuronów w mózgu mogą być miejscowe lub dotyczyć całej kory mózgowej.¹⁰ Napady padaczkowe określa się mianem **pierwotnie uogólnionych**, gdy nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady uznaje się najczęściej za idiopatyczne, przypuszczalnie jednak duże znaczenie odgrywiają czynniki genetyczne (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Występowanie napadów pierwotnie uogólnionych zależy także od dojrzałości mózgu (np. stopnia jego mineralizacji), co tłumaczy silny związek wielu padaczek i zespołów padaczkowych z określonymi przedziałami wiekowymi u dzieci i młodzieży.²

Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenезy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia (np. przez guz, uraz, proces zwyrodnieniowy itp.). Napad powstający w ściśle zlokalizowanym ognisku padaczkowym określa się mianem **częściowego (ogniskowego)**.² O mechanizmie powstawania napadów częściowych wiadomo znacznie mniej niż o etiologii napadów uogólnionych, chociaż są one najczęściej występującymi napadami u osób dorosłych.¹¹ Napady częściowe są najczęściej objawowe. Dostępne metody neuroobrazowe bywają jednak niewystarczające do wykrycia niewielkich zmian (np. dysplazji korowej), tworzących ognisko padaczkowe. W takim przypadku, gdy nie wykryto przyczyny objawowej, ale obraz napadów za nią przemawia, ich etiologię określa się jako skrytopochodną.²

Napady częściowe mogą przekształcać się w napady toniczno-kloniczne lub wtórnie uogólnione¹², na skutek rozprzestrzeniania się na całą korę mózgową wyładowań początkowo ograniczonych jedynie do ogniska padaczkowego. Takie napady nazywa się **częściowymi wtórnie uogólnionymi**.²

2.4 Czynniki ryzyka

Do czynników, które predysponują do wystąpienia padaczki należą m.in.:

- urazy głowy, choroby ośrodkowego układu nerwowego i nowotwory – związane z padaczką wtórnie uogólnioną;
- powikłania okołoporodowe, wady wrodzone, rozwojowe i genetyczne – związane z padaczką u ludzi młodych;
- choroby naczyń mózgowych – najczęstsze czynniki ryzyka u osób starszych;
- przypadki padaczki w rodzinie wydają się zwiększać wpływ innych czynników ryzyka.^{2,13}

Genetycznie uwarunkowana skłonność do występowania napadów padaczkowych została zaobserwowana już dawno temu. Przy populacyjnej częstości padaczki

szacowanej na ok. 1%, ryzyko wystąpienia padaczki u rodzeństwa osoby chorej wynosi ok. 2,5%, a u potomstwa chorego rodzica – 3,4%. Uważa się, że genetyczna predyspozycja odpowiada za występowanie padaczki u ok. 40% pacjentów, przy czym w dziecięcej grupie wiekowej odsetek ten może być jeszcze większy.¹⁴

Padaczka jest również często wtórnym następstwem toksycznych uszkodzeń OUN, zapalenia opon miękkich mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenia mózgu zarówno w ostrej fazie choroby, jak i po wyzdrowieniu, ropni mózgu oraz ziarniakowych zapaleń mózgu.⁹ W 13–15% przypadków podłożem napadów padaczkowych jest naczyniopochodne uszkodzenie mózgu. W krajach uprzemysłowionych jest to najczęstsza przyczyna napadów padaczkowych u osób powyżej 50. r.ż.¹⁵

Do częstych typów padaczki wtórnej należy padaczka pourazowa. Uraz głowy jest najczęstszą przyczyną napadów padaczkowych w krajach rozwijających się.¹⁵ Czynnikiemami zwiększającymi ryzyko wystąpienia padaczki po przebytych urazach czaszkowym są: złamania kości czaszki z wgnieceniem odłamów, uszkodzenie opony twardej, maceracja mózgu bądź ubytek tkanki mózgowej, krwiaki śródmózgowe oraz tkwiące w mózgu ciała obce, np. pociski. Najczęściej padaczka pourazowa występuje po uszkodzeniach płata ciemieniowego mózgu i kory ruchowej.⁹

2.5 Objawy

Napady **częściowe** dzielą się na:

- częściowe proste, w przebiegu których nie występują zaburzenia świadomości;
- częściowe złożone, z definicji połączone z zaburzeniami świadomości, świadczące o obustronnym pojawianiu się wyładowań napadowych.¹⁶

Objawy napadu częściowego mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne.² 70-80% napadów częściowych złożonych powstaje w płacie skroniowym.¹⁶

Subiektywnym lub widocznym dla innych przejawem napadu częściowego prostego może być prawie każdy objaw: pojedyncze objawy ruchowe i czuciowe lub złożone zaburzenia emocjonalne, a także objawy psychiczne (z urojeniami i halucynacjami) oraz poznawcze.¹⁷

Objawy napadu **częściowego prostego**:

- zachowana prawidłowa świadomość;
- drgawki kloniczne przeciwstronne do ogniska wyładowania w mózgu (mogą być ograniczone lub szerzyć się, obejmując kończynę, twarz lub tułów);
- zaburzenia czucia somatycznego;
- objawy wzrokowe (błyski świetlne, ukształtowane proste wrażenia wzrokowe);

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

- zaburzenia równowagi (wrażenie upadania lub zawroty głowy);
- zaburzenia czynności wegetatywnych;
- zaburzenia słuchowe, węchowe;
- sensacje w obrębie nadbrzusza i klatki piersiowej;
- lęk, depersonalizacja, wyobcowanie, złudzenie powiększania się lub pomniejszania otoczenia.²

Objawy napadu **częściowego złożonego**:

- napad często rozpoczyna się jak częściowy prosty, potem jednak dołączają się zaburzenia świadomości (ograniczenie lub utrata świadomości);
- wykonywanie stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności (automatyzmy);
- omamy wzrokowe lub słuchowe;
- po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości.²

Podczas napadu **częściowego wtórnie uogólnionego** wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową, powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione.²

Napady padaczkowe mogą różnić się intensywnością oraz częstością występowania – od mniej niż jednego napadu w roku do kilku napadów dziennie.¹³

2.6 Epidemiologia

Padaczka dotyka ludzi w każdym kraju na świecie. Roczną zapadalność na padaczkę w krajach rozwiniętych szacuje się na 24-53 przypadki na 100 000 osób, a roczną zapadalność w odniesieniu do standardowej populacji świata na 61/100 000 osób.¹⁸

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu Szczeklik 2012 w krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na 50-70 przypadków na 100 tys. osób. Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego z częstością występowania ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się przed 16. rokiem życia. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki u chorych w wieku powyżej 65 r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.²

Padaczka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych, który może występować na podłożu różnych zmian morfologicznych i metabolicznych mózgu. Jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego.¹⁹ Padaczka występuje 10-krotnie częściej niż stwardnienie rozsiane i 100-krotnie częściej niż choroby neuronu ruchowego. Wskaźnik występowania padaczki jest podobny do wskaźnika występowania chorób

naczyniowych mózgu.²⁰ Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego napadu padaczkowego w życiu, łącznie z napadami gorączkowymi, ocenia się na 8% dla ogólnej populacji każdego społeczeństwa.¹⁹

Ocenia się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tys. osób, a wskaźnik rozpowszechnienia padaczki wynosi około 1% populacji.³ Zachorowalność na poziomie 1% odpowiada zachorowalności na schizofrenię²¹ czy migotania przedsionków² i kształtuje się podobnie jak w innych krajach europejskich i Ameryce Północnej. Roczny współczynnik nowych zachorowań ocenia się na 40–70 na 100 000 osób. Zachorowalność na padaczkę jest nieznacznie wyższa u mężczyzn i wyraźnie wyższa u dzieci oraz osób powyżej 65. roku życia. Współczynniki zapadalności są wysokie w pierwszym roku życia – od 72 do 250 na 100 000, następnie częstość występowania napadów w tej grupie maleje. U dorosłych wynosi od 30 do 40 na 100 000 i ponownie zaczyna wzrastać do 150 na 100 000 w grupie osób powyżej 60. roku życia i do 250 na 100 000 na rok w grupie powyżej 85. roku życia. Może to mieć związek z chorobami naczyniowymi mózgu, chorobą Alzheimera, nowotworami mózgu.¹⁹

Spośród wszystkich napadów padaczkowych, napady toniczno-kloniczne pierwotnie lub wtórnie uogólnione stanowią ok. 60%, napady częściowe złożone – ok. 20%, napady mieszane częściowe i wtórne uogólnione – 12%, napady częściowe proste – 3%, a napady nieświadomości, miokloniczne i inne – 5%.²⁰

U 70-80% chorych skuteczny jest jeden z ponad 20 obecnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych. U pozostałych 20-30% chorych napady nie poddają się jednak leczeniu (padaczka lekooporna) lub są trudne do opanowania, albo terapia powoduje poważne działania niepożądane.^{2,3}

Według danych GUS dotyczących stanu zdrowia ludności Polski, padaczka w 2004 roku występowała u co najmniej 0,6% osób w wieku 15 lat i więcej.²² Szczegółową częstość występowania padaczki w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawia tabela poniżej.

Tab. 1. Odsetek osób chorych na padaczkę w poszczególnych przedziałach wiekowych w 2004 r.²²

	ogółem	15-19 lat	20-29 lat	30-39 lat	40-49 lat	50-59 lat	60-69 lat	70 lat i więcej
obecnie [%]	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,7	0,3	0,4
w przeszłości [%]	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
nigdy [%]	98,6	99,0	98,6	98,5	98,6	98,2	98,8	99,0
brak danych [%]	0,7	0,4	0,6	0,6	0,7	1,0	0,9	0,5

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii zawartym w stanowisku AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r., w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55 000 – 60 000 osób, w tym u ok. 30 000 – 40 000 osób powyżej 16 r.ż., choroba jest oporna na leczenie.²³

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rekomendacjach Prezesa AOTM z lipca 2012 roku, przyjmując 1% jako wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tysięcy osób. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką w wieku powyżej 18 lat w 81,31% przypadków.²⁴

2.7 Historia naturalna

Przez wiele lat historia naturalna padaczki nie była znana. Dopiero od początków XIX wieku zaczęto przeprowadzać badania z udziałem grup osób z padaczką niepoddawaną leczeniu. Badania te wykazały, że możliwa jest spontaniczna remisja padaczki, prawdopodobnie niezależna od leczenia farmakologicznego.

Obserwacje pochodzące z badań dotyczących zarówno krajów wysoko rozwiniętych, jak rozwijających się sugerowały, że przewidywany rozwój padaczki nowo rozpoznanej można podzielić na trzy kategorie:²⁵

- **remisja „spontaniczna”** – u 20-30% pacjentów następuje długoterminowa remisja napadów, po różnym czasie i różnym poziomie aktywności choroby, prawdopodobnie nawet bez stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Jeśli w tym przypadku stosowano leczenie, to pacjenci stają się wolni od napadów po zastosowaniu pierwszej lub drugiej monoterapii, która może być odstawiona po okresie wolnym od napadów;
- **remisja tylko na skutek leczenia** – u 20-30% pacjentów można osiągnąć remisję napadów jedynie poprzez kontynuację leczenia przeciwpadaczkowego. Napady powtarzają się, gdy leczenie zostanie wycofane;
- **kontynuacja napadów pomimo leczenia** – u pozostałych 30-40% chorych napady o różnym stopniu intensywności i częstotliwości powtarzają się pomimo stosowania leczenia przeciwpadaczkowego. Leczenie farmakologiczne może jedynie zmniejszyć nasilenie lub częstotliwość napadów.

Padaczkę, która nie ustępuje pod wpływem leczenia, nazywa się **padaczką lekooporną**. Dotychczas nie sformułowano jednej obowiązującej definicji tego rodzaju padaczki. Padaczka lekooporna została opisana w 2003 r. przez ILAE jako padaczka przewlekła z brakiem remisji napadów mimo poprawnego rozpoznania, właściwego doboru leku, podawania maksymalnej jego dawki oraz stosowania się przez chorego do zaleceń lekarza dotyczących przyjmowania leków.²⁶ Propozycję najnowszej definicji padaczki lekoopornej wypracowanej przez ILAE szerzej przedstawiono w rozdz. 2.1.

2.8 Rokowanie

Poniżej przedstawiono 4 główne kategorie rokownicze:

- padaczki łagodne (20-30%) – często brak konieczności leczenia, remisja spontaniczna po kilku latach;
- padaczki farmakowrażliwe (30%) – łatwa kontrola napadów po zastosowaniu leczenia, często remisja spontaniczna po kilku latach;
- padaczki farmakozależne (20%) – kontrola napadów pod wpływem leczenia, remisja spontaniczna mało prawdopodobna;
- padaczki lekooporne (13-17%) – złe rokowanie.³

Ostatnie badania, zarówno w krajach uprzemysłowionych, jak i rozwijających się, wykazały, że do 70% nowo zdiagnozowanych przypadków padaczki u dzieci i dorosłych może być skutecznie leczonych przy pomocy LPP. Ta grupa pacjentów może być wolna od napadów padaczkowych pod warunkiem regularnego przyjmowania leków. Po kilku latach bez napadów padaczkowych, w 60-70% przypadków leki mogą zostać odstawione pod nadzorem lekarza. U większości z 30% osób, które nie zostały wyleczone przy pomocy terapii, ilość napadów może być znacznie zmniejszona. Każdy nowy lek, którego pacjent jeszcze nie stosował, o innowacyjnym mechanizmie działania i korzystnym profilu bezpieczeństwa stwarza szansę na uzyskanie poprawy u ok. 15-20% pacjentów z grupy lekoopornych, co w Polsce może odpowiadać ok. 20-26 tys. chorych. Dla niektórych pacjentów z padaczką lekooporną skuteczne może okazać się leczenie neurochirurgiczne. Stosowanie głębokiej stymulacji mózgu w zakresie jądra przedniego wzgórze może przynieść dodatkową kontrolę napadów padaczkowych o 30-60% w uzupełnieniu farmakoterapii.^{3,27}

Rokowanie zależy od tego, czy na początku choroby mamy do czynienia z izolowanym napadem padaczkowym, czy też z licznymi napadami. U chorych z pojedynczym napadem na początku choroby częściej występuje przynajmniej jednoroczna remisja niż u chorych z początkowo mnogimi napadami. W tej pierwszej grupie częściej można zakończyć trwające zwykle od 3 do 5 lat leczenie przeciwpadaczkowe.²⁸ Rokowanie z reguły jest gorsze u chorych z napadami częściowymi i mieszanymi. Im dłużej trwa padaczka, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo ustąpienia napadów. Nawrót po remisji następuje rzadko. Padaczka jest częstą przyczyną różnego typu urazów (głównie urazów głowy, szyi, uszkodzeń twarzy i języka, poparzeń), ale rzadko stwarza bezpośrednie zagrożenie dla życia. Padaczka jest związana ze zwiększonym ryzykiem śmierci w przebiegu chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym guzów i infekcji, urazów (utonięcia, oparzenia), stanem padaczkowym, ale również w związku z samobójstwami.¹³ W celu zmniejszenia codziennego ryzyka, pacjenci powinni unikać prowadzenia i obsługi maszyn, pływania, pracy z ogniem lub na wysokościach, gdyż przypadki śmiertelne związane są głównie z napadami przebiegającymi z niespodziewaną utratą świadomości w tego typu sytuacjach. Pozostały odsetek zgonów

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

stanowi nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (SUDEP – *sudden unexpected death in epilepsy*). Mechanizm SUDEP nie jest dokładnie znany, ale sugeruje się możliwość wystąpienia arytmii, obrzęku płuc i uduszenia w trakcie napadu. Przyjmowanie leków znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo jego wystąpienia.²⁹

Zgodnie z opracowaniem Szczeklik 2012, u 50% pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego, jednak ok. 30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie farmakologiczne.² Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w ogólnej populacji, zwłaszcza w przedziale wiekowym 40–50 lat i poniżej pierwszego roku życia. Współczynniki umieralności są wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Najczęstszymi przyczynami śmierci osób z padaczką są infekcje dróg oddechowych, nowotwory, wypadki i samobójstwa. Przyczyny śmierci pochodzenia niemózgowego stanowią ponad 40% wszystkich zgonów, natomiast wypadki związane z napadem stanowią około 25%.¹⁹ Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%). W ponad 10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny (SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.²

2.9 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie padaczki opiera się w głównej mierze na wywiadzie, który powinien dostarczyć wiarygodnych informacji na temat cech klinicznych epizodów napadowych, sekwencji ich występowania, czynników wyzwalających lub czynników ryzyka.

Przy rozpoznaniu padaczki najważniejsze jest badanie EEG, które ocenia czynność bioelektryczną mózgu, co może posłużyć do ustalenia rozpoznania padaczki, oceny skuteczności leczenia i ustalenia rokowania. Największą wartość diagnostyczną mają zmiany z największym prawdopodobieństwem przemawiające za padaczką – wyładowania typu zespołów iglicy i fali wolnej.²

W celu ustalenia przyczyn występowania napadów, oprócz badania EEG konieczne jest wykonanie:

- badań neuroobrazowych:
 - tomografii komputerowej (TK) – pozwala wykryć przyczyny napadów objawowych wymagających pilnej interwencji (np. krwiak pourazowy, guz mózgu),
 - rezonansu magnetycznego (MR) – ułatwia określenie etiologii padaczki, jeżeli jej przyczyną są anatomiczne nieprawidłowości w mózgu (np. stwardnienie hipokamu, dysplazja korowa, naczyniak jamisty),
 - badań czynnościowych (czynnościowe badanie MR, PET, SPECT) – umożliwiają wykrycie ogniska padaczkowego, które nie wykazuje zmian

strukturalnych, ale cechuje się zmianami metabolizmu i/lub miejscowego przepływu krwi;

- badań laboratoryjnych:
 - umożliwiają wykrycie zaburzeń elektrolitowych, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie LPP u chorych z rozpoznana padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów.^{2,30}

Ponadto, stosuje się rozpoznanie różnicowe:

- omdlenia i zaburzenia rytmu serca,
- zaburzenia ruchowe – mioklonie, napadowa choreoatetoza,
- migrena,
- zespół hiperwentylacji,
- napady paniki,
- narkolepsja i bezdech senny,
- katapleksja,
- przejściowa niepamięć całkowita,
- przemijające napady niedokrwienne mózgu,
- napady psychogenne.²

Rozpoznanie obejmuje:

- różnicowanie ze stanami przypominającymi napady padaczkowe (rozpoznanie różnicowe),
- określenie typu napadów padaczkowych,
- określenie zespołu padaczkowego,
- określenie etiologii padaczki.

Typy zespołów i napadów padaczkowych można określić na podstawie klasyfikacji *International League Against Epilepsy*.³¹ Napady mogą być klasyfikowane jako uogólnione lub częściowe. Spośród napadów uogólnionych wyróżnia się toniczno-kloniczne, toniczne, kloniczne, miokloniczne, napady nieświadomości oraz napady atoniczne. Napady ogniskowe (częściowe) można podzielić na napady z zachowaniem świadomości (częściowe proste) z objawami ruchowymi lub autonomicznymi i czuciowymi lub psychicznymi oraz przebiegające z zaburzeniami świadomości (częściowe złożone). Oba typy napadów mogą przekształcać się w napady wtórnie uogólnione z komponentą toniczną, kloniczną lub toniczną i kloniczną. Napady, które nie spełniają kryteriów napadów uogólnionych lub ogniskowych, są napadami nieklasyfikowanymi. Napady częściowe występują najczęściej i są najtrudniejsze do opanowania.¹⁸

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Jeden napad nie spełnia kryterium rozpoznania padaczki (do 10% ludzi na całym świecie przeżywa jeden napad w życiu). Padaczkę rozpoznaje się, jeśli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie >24 godzin.^{2,13}

2.10 Leczenie

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, natomiast leczenia przewlekłego - zapobieganie nawrotom napadów.² Pacjent jest uważany za chorego na padaczkę jeśli, niezależnie od tego czy był leczony czy nie, w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły u niego co najmniej 2 napady. Jeśli napady nie pojawią się po upływie 5 lat od zaprzestania leczenia, to dany pacjent uznawany jest za wyleczonego.²⁷

W większości przypadków padaczkę leczy się farmakologicznie za pomocą leków przeciwpadaczkowych (LPP). U kilku procent chorych na lekooporną postać padaczki możliwe jest leczenie chirurgiczne lub inne (np. głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwu błędnego). Zgodnie z opinią klinicystów w Polsce leczeniem neurochirurgicznym padaczki mogłoby być objęte kilka tysięcy pacjentów. Obecnie w Polsce operacje chirurgiczne stosuje się w pojedynczych ośrodkach u 0,5% chorych z padaczką lekooporną.^{3,32}

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych oraz miejsce lakozamidu w ramach istniejących standardów postępowania przeciwpadaczkowego przedstawiono na podstawie wytycznych klinicznych omówionych poniżej w rozdz. 2.10.1.

Wybór pierwszego leku, jak również każdego następnego, zależy od czynników, takich jak: rodzaj napadów, skuteczność i bezpieczeństwo leku, mechanizm działania, interakcje z innymi lekami, koszt leczenia, cechy indywidualne pacjenta (płeć, wiek, styl życia, aktywność zawodowa, choroby współistniejące). Znaczenie każdego z tych czynników jest znacząco różne w zależności od tego, czy LPP jest stosowany w monoterapii, czy w politerapii. Pierwszym kryterium w wyborze LPP jest jego skuteczność w określonym rodzaju napadu.^{3,33}

Skuteczność leków dostępnych w Polsce w leczeniu napadów częściowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Skuteczność leków przeciwpadaczkowych w napadach częściowych.³³

Nazwa leku	Napady częściowe proste i złożone	Napady częściowe wtórnie uogólnione
Etosuksymid	0	-?
Fenobarbital	+	+
Fenytoina	+	+
Gabapentyna*	+	+
Karbamazepina	+	+



Nazwa leku	Napady częściowe proste i złożone	Napady częściowe wtórnie uogólnione
Klobazam	+	+
Klonazepam	+?	+?
Kwas walproinowy	+	+
Lamotrygina*	+	+
Lewetyracetam*	+	+
Okskarbamazepina*	+	+
Pregabalina*	+	+
Tiagabina*	+	+
Topiramet*	+	+
Wigabatryna*	+	+

Oznaczenia: + – skuteczny, 0 – nieskuteczny, - – pogorszenie, ? – niepewna skuteczność, * – lek nowej generacji

W zestawieniu nie uwzględniono lakozamidu, ponieważ jest to nowy lek, który w roku 2007 nie był jeszcze dopuszczony do obrotu.

Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się jednym z klasycznych LPP. Standarem postępowania w nowo rozpoznanej padaczce jest monoterapia. W przypadku padaczki z napadami ogniskowymi lekiem z wyboru jest karbamazepina, co jest spójne z wytycznymi klinicznymi (m.in. PTE, NICE, ILAE) – patrz rozdz.2.10.1. Aktualnie preferowane są formułacje karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu, co jest w zgodzie z zaleceniami NICE. Preparaty kwasu walproinowego są również stosowane w terapii nowo zdiagnozowanej padaczki ogniskowej. Ponieważ kwas walproinowy ma szersze spektrum działania niż karbamazepina, jest częściej stosowany wtedy, gdy występują wątpliwości diagnostyczne co do ogniskowego charakteru napadów oraz napady polimorficzne lub niesklasyfikowane. Oba wspomniane leki stanowią fundament leczenia napadów ogniskowych od ponad 50 lat, jednak w leczeniu I rzutu możliwe jest również zastosowanie leków nowej generacji, takich jak lamotrygina, okskarbazepina i lewetyracetam. W 2013 r. preparaty zawierające lamotryginę i lewetyracetam zostały objęte refundacją w leczeniu nowo rozpoznanych napadów padaczkowych w Polsce. Po niepowodzeniu pierwszej monoterapii napadów ogniskowych kolejnym krokiem jest próba monoterapii alternatywnej. W Polsce konsekwencją stwierdzenia nieskuteczności lub braku tolerancji leków I rzutu jest postawienie diagnozy padaczki lekoopornej i zastosowanie LPP nowej generacji finansowanych ze środków publicznych w chorobach przewlekłych.

LPP nowej generacji mają korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne, są lepiej tolerowane i bezpieczniejsze w stosowaniu, ale są droższe i nie wykazano, aby

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

którykolwiek z tych leków był skuteczniejszy niż leki klasyczne. Dlatego LPP nowej generacji stosuje się głównie w terapii dodanej w padaczce lekoopornej, w razie nieskuteczności lub nietolerancji leków klasycznych albo w przypadku ryzyka interakcji lekowych.^{2,23}

LPP nowej generacji są preferowane szczególnie u chorych w podeszłym wieku, dzieci, kobiet w ciąży, osób stosujących inne leki, ponieważ rzadziej wchodzi w interakcje z innymi lekami.³⁴ Szacuje się, że działania niepożądane leków występują u 10–20% pacjentów leczonych szpitalnie i u około 7% populacji ogólnej. Wśród nich dużą grupę stanowią niebezpieczne konsekwencje niepożądanych interakcji leków (20–30%). Ocenia się, że 6% z nich wynika ze stosowania leków. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lekowych dotyczy leczenia LPP starej generacji, o dużym wpływie na procesy metaboliczne (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon).³⁵

Do niedawna w Polsce dostępnych było zaledwie kilka tzw. podstawowych leków przeciwpadaczkowych. W ostatnich kilkunastu latach wprowadzono do polskich aptek kilka nowych leków (tzw. nowa generacja). Obecnie w Polsce finansowanych przez NFZ jest 18 leków przeciwpadaczkowych (LPP), z czego przeznaczonych tylko do leczenia padaczki lekoopornej - 6 substancji czynnych we wskazaniu:

- padaczka lekooporna:
 - gabapentyna,
 - okskarbazepina,
 - tiagabina,
 - topiramata,
 - wiganartyna,
- terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (**III linia - po nieskuteczności leków wskazanych powyżej w leczeniu padaczki lekoopornej**):
 - retygabina.^{36,37}

Ze względów refundacyjnych stosowanie powyższych leków jest ograniczone do populacji pacjentów z padaczką lekooporną. Ogólne zasady stosowania LPP nowej generacji opierają się na potrzebach i preferencjach pacjentów oraz doświadczeniu lekarza. Jak wspomniano wcześniej LPP nowej generacji nie różnią się między sobą, w sposób istotny, skutecznością w zapobieganiu napadów częściowych, jednak profile tolerancji, spektra działania na różne typy napadów, rejestracja w różnych grupach wiekowych, dostępność różnych form leku i odmienne mechanizmy działania stanowią czynniki na podstawie których można zindywidualizować terapię większości pacjentów.

Należy dążyć do minimalizacji liczby jednocześnie stosowanych LPP. W celu uzyskania optymalnej skuteczności stosuje się różne kombinacje leków. Brak jest jednak jednoznacznych dowodów, że stosowanie określonej kombinacji jest korzystniejsze niż

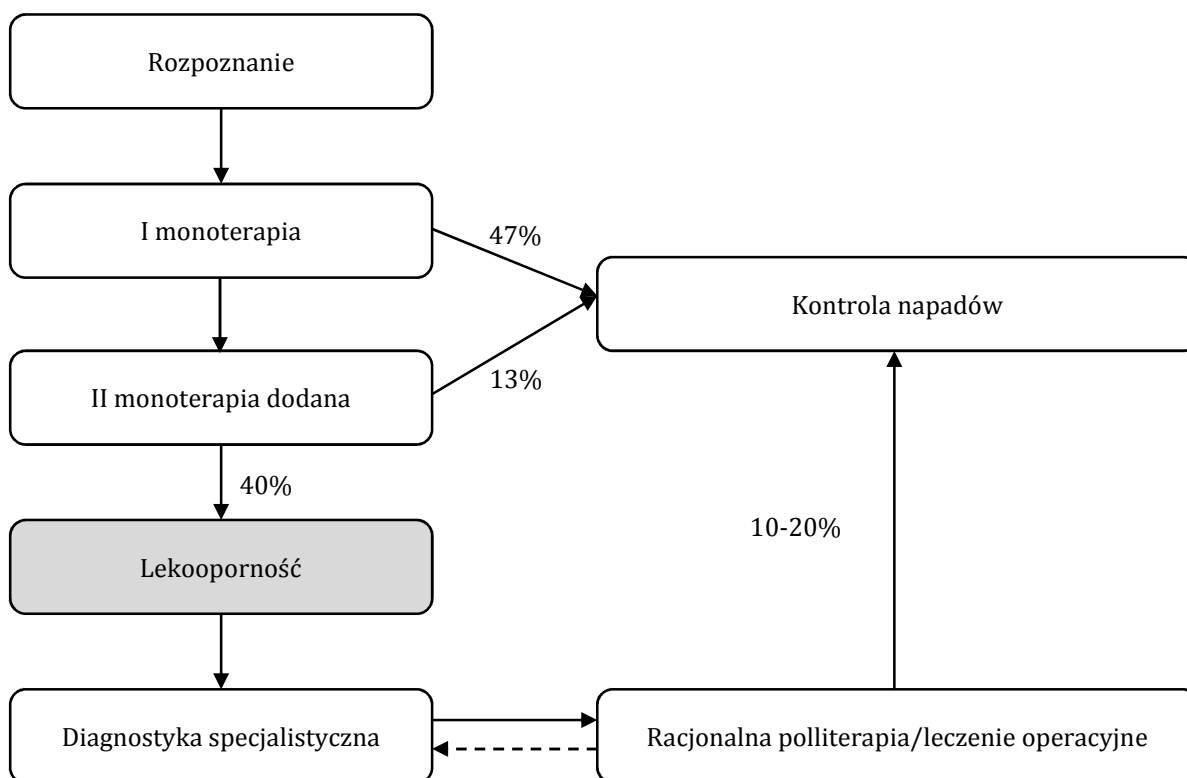
inne. Według danych z 2007 r. dwa LPP stosowano u 39,8%, trzy LPP - u 10,6% i cztery LPP - u 1,2% spośród 1019 pacjentów z padaczką o różnej etiologii.³⁸

2.10.1 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia padaczki

2.10.1.1 Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2011)

Standardy diagnostyki i leczenia padaczki w Polsce po raz pierwszy zostały opracowane w 2000 roku przez 9-osobową komisję powołaną przez Prezesa Polskiego Towarzystwa Epileptologii i opublikowane w 2002 roku.³⁹ Wytyczne te zostały zaktualizowane 2011 roku.^{3,40} Ogólny schemat postępowania w leczeniu padaczki przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 1. Schemat postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011.³



Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2011 roku leczenie nowo rozpoznanej padaczki należy rozpocząć od podania jednego leku, początkowo w małej dawce, dochodząc do dawki optymalnej w okresie kilku dni lub tygodni – zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego danego leku. Dawka optymalna zapewnia maksymalne zmniejszenie liczby napadów padaczkowych, bez wywoływania objawów niepożądanych. Lekami z wyboru do monoterapii padaczki ogniskowej z lub bez wtórnego uogólnienia są: karbamazepina, walproinian, okskarbazepina, lamotrygina, lewetyracetam.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji terapii należy zastosować lek alternatywny z grupy I rzutu jako monoterapię lub jako terapię dodaną. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie innych leków, takich jak gabapentyna, topiramát, klobazam. Zmianę leków należy przeprowadzić poprzez stopniowe zwiększanie dawki nowego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie również stopniowe wycofanie pierwszego leku.

W przypadku, gdy terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważyć leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retygabinę czy **lakozamid**.

Tab. 3. Wytyczne leczenia napadów ogniskowych wg wytycznych PTE 2011.³

Typ napadów padaczkowych	Leki I rzutu	Terapia dodana	Inne
Ogniskowe z wtórnym uogólnieniem lub bez	karbamazepina lamotrygina okskarbazepina walproinian lewetyracteam	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian topiramát	lakozamid retygabina eslikarbamazepina fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna zonisamid

2.10.1.2 International League Against Epilepsy (ILAE 2013)

W wytycznych *International League Against Epilepsy* (ILAE) z 2013 r. zaktualizowano zalecenia z 2006 r. dotyczące rozpoczęcia leczenia farmakologicznego napadów padaczkowych w zależności od grupy wiekowej pacjentów oraz skuteczności i efektywności dowodów naukowych, na których opierają się wytyczne.^{41,42}

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia ILAE z 2013 roku dotyczące leków stosowanych w leczeniu napadów częściowych u dorosłych, dzieci i osób starszych. Brak odniesienia do lakozamidu wynika z faktu, że zalecenia dotyczą leczenia początkowego w monoterapii, podczas gdy lakozamid jest wskazany w terapii wspomagającej jako lek dodany. Na przestrzeni lat 2006 – 2013 w terapii nowo rozpoznanej padaczki ogniskowej uzyskano dowody klasy A dla lewetyracetamu i zonisamidu.

Tab. 4. Wytyczne leczenia napadów częściowych wg ILAE.

Typ napadów i grupa wiekowa	Poziom A*	Poziom B*	Poziom C*	Poziom D*
Dorośli z napadami częściowymi	karbamazepina lewetyracetam fenytoina zonisamid	kwask walproinowy	gabapentyna lamotrygina okskarbazepina fenobarbital topiramam wigabatryna	klonazepam prymidon
Dzieci z napadami częściowymi	okskarbazepina	-	karbamazepina fenobarbital fenytoina topiramam kwask walproinowy wigabatryna	klobazam klonazepam lamotrygina zonisamid
Osoby starsze z napadami częściowymi	gabapentyna lamotrygina	-	karbamazepina	topiramam kwask walproinowy

*poziomy dowodów naukowych.

2.10.1.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012)

Wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2004 r. ostatnio zaktualizowano i opublikowano w 2012 r. uwzględniając nowe standardy diagnostyki i leczenia padaczki oraz nowe leki dostępne na rynku.^{43,44}

Strategię leczenia farmakologicznego należy ustalić indywidualnie w zależności od rodzaju napadów, rodzaju zespołu padaczkowego, równoczesnego przyjmowania innych leków, występujących innych dolegliwości i osobistych preferencji pacjenta. W pierwszej kolejności, jeśli jest to możliwe, zaleca się stosowanie monoterapii lekiem pierwszego rzutu. Gdy początkowe leczenie nie powiedzie się, należy zastosować inny lek w monoterapii. W tym przypadku można zastosować lek pierwszego lub drugiego rzutu. Leczenie skojarzone z jednym lekiem dodanym należy brać pod uwagę, jeśli próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosą zadowalających rezultatów. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia skojarzonego należy rozważyć wprowadzenie drugiego leku dodanego. Gdy próby terapii skojarzonej nie przyniosą korzyści, należy powrócić do sposobu leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona), który okazał się najbardziej optymalny pod względem skuteczności w zmniejszaniu częstości napadów i tolerancji efektów ubocznych.^{43,44}

W poniższej tabeli przedstawiono leki zalecane przez NICE w leczeniu napadów ogniskowych w poszczególnych rzutach terapii.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Tab. 5. Wytyczne leczenia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych wg wytycznych NICE 2012.

Typ napadów	Leki pierwszego rzutu (monoterapia)	Leki drugiego rzutu (I lek dodany)	Leki trzeciego rzutu (II leki dodane)
Napady ogniskowe (częściowe)	karbamazepina lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian sodu	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian sodu topiramant	octan eslikarbamazepiny lakozamid fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna zonisamid retygabina*

* pozytywną rekomendację NICE dla retygabiny jako alternatywnej opcji leczenia wspomagającego padaczki przedstawiono w osobnym dokumencie; rekomendacja dotyczy dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramantu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.⁴⁵

W powyższych wytycznych NICE za istotny wynik zdrowotny wskazywane jest zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50%, a brak osiągnięcia tak zdefiniowanego punktu końcowego może zostać uznany za brak skuteczności dotychczasowego leczenia.

NICE opublikował również szczegółowe zalecenia dotyczące głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu padaczki lekoopornej.⁴⁶

2.10.1.4 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012)

Zgodnie z wytycznymi *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (DGN) z 2012 roku⁴⁷ obecnie dostępnych jest ponad 20 leków przeciwpadaczkowych, które podzielono na 3 grupy:

- I - leki najczęściej stosowane w leczeniu padaczki wg wskazań,
- II - leki do stosowania w stanach ostrych,
- III - leki stosowane rzadko, w szczególnych sytuacjach lub wyłącznie jako terapia dodana.

Lakozamid został umieszczony w I grupie, tj. w grupie leków najczęściej stosowanych w terapii padaczki zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki ogniskowej.

Zgodnie z wytycznymi, wszystkie leki z grupy I mogą być stosowane w leczeniu padaczki ogniskowej, podobnie jak klobazam i klonazepam z grupy II oraz octan eslikarbamazepiny, mesuksymid, perampanel, prymidon, retygabina, sultiam, tiagabina i wigabatryna z grupy III.

Tab. 6. Wytyczne *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* z 2012 r.

Grupa	Nazwa substancji	Nazwa skrócona	Dawka minimalna	Dawka maksymalna *	Szybkość zwiększania dawki	Potencjał do wchodzenia w interakcje	Wskazania do stosowania
I	Karbamazepina*	CBZ	600 mg/d	1600 mg/d	m	+	MT, FE
	Gabapentyna (+)	GBP	900 mg/d	3600 mg/d	s		MT, FE
	Lakozamid ***	LCM	200 mg/d	400 mg/d	s -m	(-)	Add-on, FE
	Lamotrygina**	LTG	100 mg/d	600 mg/d	l	(-)	MT, FE, IGE
	Lewetyracetam***	LEV	1000 mg/d	4000 mg/d	s	-	MT, FE, IGE (Add-on)
	Okskarbazepina*****+	OXC	900 mg/d	2400 mg/d	m	(+)	MT, FE
	Fenobarbital***	Pb	100 mg/d	300 mg/d	l	+	MT, FE, IGE
	Fentyoina*** +	PHT	200 mg/d	400 mg/d	s- m	+	MT, FE
	Pregabalina	PGB	300 mg/d	600 mg/d	s	-	Add-on, FE
	Topiramet	TPM	100 mg/d	400 mg/d	m- l	(-)	MT, FE, IGE
	Walproinian***	VPA	750 mg/d	2000 mg/d	m	+	MT, FE, IGE
	Zonisamid	ZON	200 mg/d	500 mg/d	l	-	Add-on-FE
II	Klobazam	CLB	15 mg/d	30 mg/d	s	-	FE, IGE
	Klonazepamm***	CLZ	2 mg/d	6 mg/d	s	-	FE, IGE
	Lorazepam***	LZP	1 mg	- 5 mg	s		Akuttherapie
III	Acetazolamid	AZA	250 mg/d	1000 mg/d	s	(-)	Add-on
	Brom	BR	1000 mg/d	4000 mg/d	l	(-)	MT, IGE
	Eslikarbazepina	ESL	800 mg/d	1200 mg/d	s - m	(+)	Add-on, FE

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Etosuksymid	ESM	1000 mg/d	2000 mg/d	m	(-)	MT (n. nieświadom.)
Fellbamat	FBM	1200 mg/d	3600 mg/d	l	+	MT, LGS
Fosfenytoina***		1200 mg/d	indywid.	-	+	Stan padaczkowy
Mesuksymid	MSM	600 mg/d	1200 mg/d	l	+	MT, IGE, FE (Add-on)
Perampanel	PER	4 mg/d	12 mg/d	m - l	(+)	Add-on, FE
Primidon	PRM	750 mg/d	1500 mg/d	l	+	MT, FE, IGE
Retygabina ^θ	RTG	600 mg/d	1200 mg/d	m	(-)	Add-on, FE
Rufinamid	RUF	1000 mg/d	3200 mg/d	m	+	Add-on, LGS
Stiripentol*****	STP	50 mg/kg/d		m-l	+	Add-on (tylko SMEI)
Sultiam	ST	200 mg/d	400 mg/d	s	+	Add-on, FE
Tiagabina	TGB	15 mg/d	30 mg/d	l	-	Add-on, FE
Wigabatryna (+)	VGB	2000 mg/d	4000 mg/d	l	+	Add-on, FE

MT - monoterapia; Add-on - terapia wspomagająca; FE = padaczka ogniskowa (ang. *focal epilepsy*); IGE = idiopatyczna padaczka uogólniona, LGS = Zespół Lennox-Gastaut; SMEI - ciężka padaczka miokloniczna niemowląt; zwiększanie dawki: l = powolne, m = pośrednie, s = bardzo szybkie; * możliwe stosowanie wyższych dawek przy dobrej tolerancji (dawki maksymalne niektórych leków są wyższe od zarejestrowanych na terenie Niemiec dawek maksymalnych); ** kombinacja z VPA (inhibitor enzymów): dodatkowa ostrożność; kombinacja z induktorem enzymów: możliwy spadek stężenia leku; *** możliwe podanie dożylnie (fosfenytoina jest zarejestrowana w Niemczech i Szwajcarii); **** forma o przedłużonym uwalnianiu jest lepiej tolerowana; ***** gdy napady nie są kontrolowane przy zastosowaniu CLB i VPA; + może powodować zaostrzenie napadów przy IGE; ^θ nie jest dostępny w Niemczech, jedynie ze źródeł zagranicznych.

2.10.1.5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2007)

Autorzy wytycznych *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2003 roku (ostatnia aktualizacja w 2007 roku)⁴⁸ zalecają rozpoczęcie leczenia nowo rozpoznanej padaczki 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. Zalecana jest monoterapia lekami klasycznymi, takimi jak: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, a także lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina lub topiramata (siła zalecenia – A*). W napadach częściowych i wtórnie uogólnionych lekami pierwszego rzutu są: karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i okskarbazepina (siła zalecenia – A*). W napadach pierwotnie uogólnionych oraz wtedy, gdy istnieją wątpliwości, co do typu napadów i klasyfikacji zespołu padaczkowego, zalecana jest lamotrygina i kwas walproinowy (siła zalecenia – A*).

Wytyczne SIGN zalecają ponadto rozważenie rozpoczęcia terapii skojarzonej w przypadku, gdy leczenie lekami przeciwpadaczkowymi pierwszego i drugiego rzutu nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub gdy lek podstawowy jest dobrze tolerowany oraz istotnie poprawia kontrolę napadów padaczkowych, jednak okazuje się nieskuteczny przy maksymalnej jego dawce w zakresie ustąpienia napadów padaczkowych (siła zalecenia – A*). Wybór leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej powinien być odpowiednio dopasowany do rodzaju napadów padaczkowych, jak również ograniczać się do podania dwóch, maksymalnie 3 leków przeciwpadaczkowych. W leczeniu padaczki lekoopornej ogniskowej zaleca się stosowanie: wigabatryny, lamotryginy, gabapentyny, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny oraz lewetiracetamu. W leczeniu padaczki lekoopornej uogólnionej szerokie spektrum działania wykazują takie leki przeciwpadaczkowe jak: lamotrygina, topiramata, lewetiracetam, walproinian sodu. Klonazepam może być stosowany w przypadku napadów mioklonicznych. Z kolei leki starszej generacji (klobazam, acetazolamid) wykazują skuteczność w leczeniu napadów uogólnionych, idiopatycznych oraz napadów ogniskowych, w przypadku kiedy inne leki przeciwpadaczkowe zawiodły.

2.10.1.6 American Academy of Neurology i American Epilepsy Society (AAN i AES 2004)

Według wytycznych *American Academy of Neurology* (AAN) oraz *American Epilepsy Society* (AES) w przypadku padaczki nowo rozpoznanej zalecana jest monoterapia lekami klasycznymi (karmazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital) lub lekami nowymi (gabapentyna, lamotrygina, topiramata i okskarbazepina). Wybór leku zależy od indywidualnych cech pacjenta.⁴⁹

* na podstawie wyników metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badań randomizowanych.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

W przypadku napadów częściowych u pacjentów z padaczką lekooporną AAN i AES spośród nowych leków zaleca stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetyracetamu i zonisamidu jako leczenia wspomagającego. W monoterapii natomiast można stosować okskarbazepinę, topiramat i lamotryginę, ale brak jest wystarczających dowodów dotyczących stosowania w monoterapii gabapentyny, lewetyracetamu, tiagabiny i zonisamidu.⁵⁰

W opublikowanych w 2010 roku raportach weryfikujących leki nowej generacji pod kątem przyszłych wytycznych leczenia, lakozamid nie był przedmiotem analizy.

Aktualny przegląd leków przeciwpadaczkowych zatwierdzonych w USA do leczenia różnych typów napadów padaczkowych został przedstawiony przez Goldenberg'a.⁵¹ W przypadku napadów częściowych prostych, złożonych oraz wtórnie uogólnionych, jako leki pierwszego rzutu można stosować karbamazepinę, fenytoinę, okskarbazepinę i kwas walproinowy. Terapią alternatywną może być jeden z 13 innych leków, w tym **lakozamid**.

Tab. 7. Leki przeciwpadaczkowe zatwierdzone do leczenia częściowych* napadów padaczkowych w USA.⁵¹

Leki pierwszego rzutu	Leki alternatywne
karbamazepina	lewetyracetam†
fenytoina	topiramat
okskarbazepina	tiagabina†
kwas walproinowy	zonisamid†
	lamotrygina**
	gabapentyna
	fenobarbital
	primidon
	felbamat
	eslikarbazepina
	wigabatryna
	lakozamid
	pregabalina
	rufinamid

* z uwzględnieniem napadów częściowych prostych, złożonych i wtórnie uogólnionych;

† jako terapia wspomagająca;

**przyjęto na podstawie tekstu publikacji (brak uwzględnienia leku w zestawieniu tabelarycznym).

2.10.1.7 Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Federation Francaise de Neurologie i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (ANAES, FFN i LFCE 2004)

Wytyczne *Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), *Federation Francaise de Neurologie* (FFN) i *Ligue Francaise Contre L'Epilepsie* (LFCE) z 2004 roku⁵² dotyczą postępowania terapeutycznego w napadach częściowych lekoopornych. Opracowana w niniejszych wytycznych definicja padaczki lekoopornej obejmuje następujące aspekty: utrzymywanie się napadów padaczkowych, udokumentowana diagnoza padaczki, określona częstość napadów lub ich nasilenie, stosowanie się pacjenta do zaleceń, choroba trwająca co najmniej 2 lata prawidłowo leczona za pomocą leków przeciwpadaczkowych.

Zgodnie z wytycznymi ANAES, FFN i LFCE 2004 w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej zalecana jest:

- terapia za pomocą 2 leków przeciwpadaczkowych po niepowodzeniu minimum 2 monoterapii (siła zaleceń – D[†]),
- unikanie stosowania więcej niż 2 leków przeciwpadaczkowych w terapii napadów częściowych lekoopornych (siła zaleceń – C[‡]),
- ponowna ocena diagnozy padaczki oraz metody jej leczenia w specjalistycznym ośrodku w przypadku niepowodzenia jednej lub więcej politerapii (siła zaleceń – D[†]).

Wytyczne rekomendują stosowanie następujących leków przeciwpadaczkowych w terapii napadów częściowych lekoopornych:

- w monoterapii: karbamazepinę, walproinian, a w przypadku niezadawalających wyników leczenia – fenobarbital, fenytoinę (siła zaleceń – C[‡]),
- w terapii skojarzonej: łączenie poszczególnych leków.

Autorzy wytycznych uznali, że w przypadku stosowania skojarzenia leków dane są niewystarczające, aby pozwolić na uprzywilejowanie jednej określonej kombinacji leków.

2.10.1.8 Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi powyżej w III linii leczenia napadów padaczkowych częściowych (ogniskowych) możliwe jest zastosowanie **lakozamidu**,

[†] w oparciu o raporty komisji ekspertów lub opinie ekspertów lub ekstrapolację wyników metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz badań randomizowanych i nierandomizowanych;

[‡] w oparciu o badania opisowe, opisy serii przypadków lub opisy przypadków lub ekstrapolację wyników meta-analiz, przeglądów systematycznych, eksperymentalnych badań randomizowanych oraz nierandomizowanych i badań kohortowych.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

retygabiny, octanu eslikarbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny, wigabatryny, zonisamidu.

Brak odniesienia do lakozamidu w wytycznych ILAE 2013 wynika z faktu, że zalecenia dotyczą leczenia początkowego w monoterapii, podczas gdy lakozamid jest wskazany w terapii wspomagającej jako lek dodany, natomiast w wytycznych opublikowanych przed 2008 rokiem (AAN i AES 2004, SIGN 2007, ANAES, FFN i LFCE 2004) – z braku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w czasie opracowywania i publikacji wytycznych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych leczenia napadów częściowych w kolejnych rzutach terapii.

Tab. 8. Podsumowanie wytycznych leczenia napadów częściowych.

Autor	I rzut	II rzut	III rzut
PTE 2011	karbamazepina lamotrygina okskarbazepina walproinian lewetyraceam	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian topiramamat	lakozamid retygabina eslikarbamazepina fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna zonisamid
ILAE 2013	karbamazepina lewetyracetam fenytoina zonisamid kwas walproinowy gabapentyna lamotrygina okskarbazepina fenobarbital topiramamat wigabatryna klonazepam prymidon	-	-
NICE 2012	karbamazepina lamotrygina lewetyraceam okskarbazepina walproinian sodu	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina	octan eslikarbazepiny lakozamid fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina

Autor	I rzut	II rzut	III rzut
		walproinian sodu topiramat	wigabatryna zonisamid retygabina
Autor	I rzut	Leki alternatywne	II lub III rzut
DGN 2012	karbamazepina gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina fenobarbital fenytoina topiramat walproinian sodu zonisamid mesuksymid prymidon	klobazam klonazepam	lakoamid lewetyracetam pregabalina octan eslikarbamazepiny mesuksymid perampnel retygabina sultiam tiagabina wigabatryna
SIGN 2007	karbamazepina kwas walproinowy lamotrygina okskarbazepina	-	wigabatryna lamotrygina gabapentyna topiramat tiagabina okskarbazepina lewetyracetam klobazam acetazolamid
AAN i AES 2004	karbamazepina fenytoina okskarbazepina kwas walproinowy	topiramat lamotrygina gabapentyna fenobarbital primidon felbamat eslikarbazepina wigabatryna lakoamid pregabalina rufinamid	lewetyracetam tiagabina zonisamid
ANAES, FFN i LFCE 2004	karbamazepina walproiniana fenobarbital fenytoina	-	kombinacje poszczególnych leków

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

2.10.2 Rekomendacje refundacyjne

Poniżej przedstawiono rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania lakozamidu i komparatora – retygabiny (patrz rozdz. 4) stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej.

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, Wielka Brytania);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja);
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia);
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*, Nowa Zelandia);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Kanada);
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Niemcy).

Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla lakozamidu i retygabiny.

Agencja	Lakozamid	Retygabina
NICE ⁴⁴	rekomendacja pozytywna - w terapii III rzutu padaczki ogniskowej lekoopornej jako drugi lek dodany	rekomendacja pozytywna – jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego padaczki u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane
SMC ⁵³	rekomendacja pozytywna - w terapii skojarzonej w leczeniu napadów padaczkowych u chorych powyżej 16 r.ż. z padaczką lekooporną	rekomendacja pozytywna – jako terapia wspomagająca (dodana) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, z trudną do wyleczenia padaczką lekooporną, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni innymi LPP
AWMSG ⁵⁴	nie odnaleziono rekomendacji	rekomendacja negatywna - retygabine stosowaną w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku



Agencja	Lakozamid	Retygabina
HAS ⁵⁵	rekomenacja pozytywna - w ramach terapii skojarzonej w leczeniu napadów częściowych u chorych powyżej 16 r. ż.	18 lat lub więcej umieszczono na liście leków nie spełniających kryteriów AWMSG do rekomendowania z powodu okresu poniżej 12 miesięcy od wydania rekomendacji NICE rekomenacja pozytywna - w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej w kolejnym rzucie leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 monoterapii
PBAC ⁵⁶	rekomenacja pozytywna - w terapii skojarzonej z dwoma lub więcej LPP w leczeniu częściowych napadów padaczkowych, u chorych lekiem I rzutu oraz co najmniej dwoma lekami II rzutu stosowanymi w terapii skojarzonej w wieku powyżej 16 r.ż.; istnieje możliwość zaprzestania leczenia LPP stosowanymi jednocześnie z lakozamidem w zależności od oceny lekarza. * w listopadzie 2011 r. agencja wydała negatywną opinię odnośnie wyższej skuteczności lakozamidu stosowanego w terapii skojarzonej z lekiem przeciwpadaczkowym względem innego leku stosowanego w II linii w terapii skojarzonej u pacjentów z napadami o początku ogniskowym, w związku z nieodpowiednim wyborem komparatora	nie odnaleziono rekomendacji
PTAC ⁵⁷	rekomenacja pozytywna - w ostatniej linii leczenia częściowych napadów padaczkowych, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu walproinianu sodu, topiramatu, lewetiracetamu oraz 2 leków z grupy karbamazepiny, lamotryginy i fenytoiny nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane	nie odnaleziono rekomendacji
CADTH ⁵⁸	rekomenacja pozytywna - w terapii wspomagającej lekoopornej padaczki z napadami częściowymi u pacjentów znajdujących się pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu padaczki, aktualnie przyjmujących 2 lub więcej LPP i u	nie odnaleziono rekomendacji

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Agencja	Lakozamid	Retygabina
IQWiG ⁵⁹	których inne LPP okazały się nieskuteczne lub nieodpowiednie nie odnaleziono rekomendacji	rekomendacja negatywna , ze względu na brak wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta

LPP – leki przeciwpadaczkowe.

3 Interwencja (I)

Analizowaną interwencją jest lakoamid (Vimpat®, UCB Pharma) w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej. Szczegółowe dane dotyczące lakoamidu przedstawiono poniżej.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lakoamidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁸

Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	lacosamide
Nazwa handlowa	Vimpat®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne leki przeciwpadaczkowe (N03AX18)
Postać	tabletki powlekane: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg syrop: 10 mg/ml (butelka 200 ml i 465 ml) roztwór do infuzji: 10 mg/ml
Skład jakościowy i ilościowy	tabletki powlekane zawiera 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg lakoamidu 1 ml syropu zawiera 10 mg lakoamidu (butelka 200 ml i 465 ml zawiera odpowiednio 2000 mg i 4650 mg lakoamidu) 1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg lakoamidu (fiolka 20 ml zawiera 200 mg lakoamidu)
Data dopuszczenia do obrotu	29 sierpnia 2008
Data przedłużenia pozwolenia	-
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/470/001-013 EU/1/08/470/016-023
Podmiot odpowiedzialny	UCB Pharma SA Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela, Belgia

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

3.2 Mechanizm działania

Substancją aktywną obecną w preparacie Vimpat® jest lakozamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid), który należy do aminokwasów funkcjonalizowanych. Dotychczas nie wyjaśniono dokładnego mechanizmu działania przeciwpadaczkowego lakozamidu, jednak badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych błon komórkowych neuronów.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Lakozamid jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg dwa razy na dobę.

Leczenie lakozamidem można także rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 200 mg, a następnie po około 12 godzinach podać dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę). Dawkę nasycającą można zastosować, jeśli lekarz stwierdzi, że możliwe jest szybkie uzyskanie stężenia stacjonarnego lakozamidu w osoczu i osiągnięcie efektu terapeutycznego. Dawka nasycająca powinna być podana pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Podawanie dawki nasycającej nie było badane w stanach ostrych, takich jak stan padaczkowy.


W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawka podtrzymująca może być następnie co tydzień zwiększana o 50 mg dwa razy na dobę, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę). Lakozamid może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie leku (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/ tydzień).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można rozważyć



podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg na dobę). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki podtrzymującej 250 mg/dobę. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki. Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki inicjującej 100 mg przez pierwszy tydzień, należy kontynuować leczenie, podając 50 mg dwa razy na dobę. U pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy.

Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ustalanie dawki u tych pacjentów powinno być prowadzone ostrożnie ze względu na możliwe współistnienie zaburzeń czynności nerek. Można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego ustalania dawki (>200 mg na dobę). Nie badano farmakokinetyki lakoamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku.

Doświadczenie ze stosowaniem lakoamidu u pacjentów w podeszłym wieku z padaczką jest ograniczone. U osób starszych należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC.

Dzieci i młodzież

Lakoamid nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności w tych grupach wiekowych.

3.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania lakoamidu w leczeniu napadów padaczkowych są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.

3.6 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania lakoamidu u ludzi jest ograniczone.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Objawy

Objawy kliniczne (zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i nudności) występujące po podaniu dawki 1200 mg/dobę dotyczyły głównie ośrodkowego układu nerwowego i przewodu pokarmowego, i ustępowały po dostosowaniu dawki.

W trakcie programu badawczego największa dawka zgłoszona jako przedawkowanie lakozamidu wynosiła 12 g i została zastosowana jednocześnie z toksycznymi dawkami innych leków przeciwpadaczkowych. Pacjent był początkowo w stanie śpiączki, ale w pełni powrócił do zdrowia bez trwałych następstw klinicznych.

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum w razie przedawkowania lakozamidu. Leczenie przedawkowania lakozamidu powinno obejmować ogólne środki podtrzymujące i w razie konieczności hemodializę.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według zbiorczej analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, wśród 1308 pacjentów z napadami częściowymi 61,9% pacjentów z grupy przyjmujących lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmujących placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy, bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego. Niektóre były zależne od dawki i można było je złagodzić zmniejszając dawkę. Częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych dotyczących OUN i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z upływem czasu.

We wszystkich badaniach kontrolowanych placebo odsetek przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 12,2% u pacjentów otrzymujących lakozamid oraz 1,6% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia lakozamidem były zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstości poszczególnych działań niepożądanych zgłaszanych w analizach zbiorczych badań klinicznych kontrolowanych placebo (wymieniono działania występujące z częstością $\geq 1\%$ w grupie otrzymujących lakozamid, która to częstość była $>1\%$ większa niż w grupie placebo) oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do

<1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 11. Działania niepożądane związane ze stosowaniem lakozamidu.

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	Agranulocytoza ⁽²⁾
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość na lek ⁽²⁾	-
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja Stany splątania ⁽¹⁾ Bezsenna ⁽²⁾	Agresja ⁽²⁾ Pobudzenie ⁽²⁾ Nastrój euforyczny ⁽²⁾ Zaburzenia psychotyczne ⁽²⁾ Próby samobójcze ⁽²⁾ Myśli samobójcze ⁽²⁾ Omamy ⁽²⁾	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) Ból głowy	Zaburzenia równowagi Zaburzenia koordynacji ruchowej Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Senność Drżenie Oczopląs Hipestezja ⁽¹⁾ Dyzartria ⁽¹⁾ Zaburzenia uwagi ⁽¹⁾	-	--
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Niewyraźne widzenie	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) Szumy uszne ⁽¹⁾	-	-
Zaburzenia serca	-	-	Blok przesionkowo-komorowy ⁽²⁾ Bradykardia ⁽²⁾ Migotanie przedsionków ⁽²⁾ Trzepotanie przedsionków ⁽²⁾	-

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Zaparcia Wzdęcia Niestrawność ⁽¹⁾ Suchość w jamie ustnej ⁽¹⁾	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁽²⁾	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Świąd Wysypka ⁽²⁾	Obrzęk naczyńioruchowy ⁽²⁾ Pokrzywka ⁽²⁾	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Bolesne skurcze mięśni ⁽¹⁾	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zaburzenia chodu Osłabienie Zmęczenie Drażliwość ⁽¹⁾	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	Upadki Uszkodzenia skóry	-	-


⁽¹⁾ Potencjalnie istotne działania niepożądane uzyskane podczas zbiorczej analizy danych z badań klinicznych występujące z częstością niespełniającą kryteriów wymienionych powyżej.

⁽²⁾ Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie lakozamidu wiąże się z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu PR. Mogą wystąpić działania niepożądane związane z wydłużeniem odstępu PR (np. blok przedsionkowo-komorowy, omdlenia, bradykardia).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z padaczką niezbyt często zgłaszano występowanie działań niepożądanych w postaci bloku P-K pierwszego stopnia, odpowiednio: 0,7%; 0%; 0,5 % oraz 0% dla lakozamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg i placebo. W badaniach tych nie stwierdzano bloku drugiego ani wyższego stopnia. Jednakże po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki bloku P-K drugiego i trzeciego stopnia w związku z leczeniem lakozamidem. W badaniach klinicznych omdlenia występowały niezbyt często, a ich częstość w grupie leczonej lakozamidem (0,1%) oraz w grupie placebo (0,3%) była podobna.



W krótkookresowych badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków migotania ani trzepotania przedsionków, jednak obydwie działania opisywano w otwartych badaniach dotyczących padaczki oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach lakozamidu u dorosłych pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi przyjmujących 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych jednocześnie, stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Zwiększenie stężenia ALT do $\geq 3 \times \text{ULN}$ wystąpiło u 0,7% (7/935) pacjentów przyjmujących lakozamid i u 0% (0/356) pacjentów przyjmujących placebo.

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości u pacjentów leczonych niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niniejsze reakcje różnią się w zakresie objawów, jednak zazwyczaj występują gorączka oraz wysypka i mogą być związane z udziałem różnych układów narządowych. Możliwe przypadki związane z lakozamidem były rzadko zgłaszane. W przypadku podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie lakozamidem.

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.


Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹

Leczenie napadów padaczkowych, szczególnie u chorych nieskutecznie wcześniej leczonych (padaczka lekooporna) jest związane ze stosowaniem zindywidualizowanej terapii skojarzonej dwoma i więcej lekami. Ze względu na szerokie spektrum możliwości terapeutycznych stosowanych w terapii wspomagającej napadów częściowych (kilka leków już refundowanych w leczeniu padaczki i kilkadziesiąt możliwych skojarzeń), wskazanie bezpośredniego komparatora dla lakozamidu jest ograniczone. Należy zaznaczyć jednak, że zgodnie z istniejącą praktyką leczenia padaczki, chory nie powinien być leczony więcej niż 3 lekami przeciwpadaczkowymi.

Lakozamid jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży z padaczką. Wnioskowane jest ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania, do grupy chorych w wieku ≥ 16 lat w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia, tj. drugi lub kolejny lek dodany).

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w rozdz. 2.10.1 w III linii leczenia napadów padaczkowych częściowych (ogniskowych) możliwe jest zastosowanie **lakozamidu**, retygabiny, octanu eslikarbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny, wigabatryny oraz zonisamidu. Dodatkowo możliwe jest zastosowanie perampanelu, który nie został uwzględniony w wytycznych ze względu na niedawno uzyskane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 lipca 2012 roku.⁶⁰

Dla zdefiniowanych w analizie warunków nie stanowią odpowiedniego komparatora:

- 
-
- wigabatryna i tiagabina - leki aktualnie refundowane w padaczce lekoopornej (II linia leczenia), tym samym nie są komparatorem dla lakozamidu, który może być stosowany zgodnie z wnioskowanym zakresem w III linii;
 - fenobarbital, fenytoina - leki aktualnie refundowane w padaczce (I linia leczenia), tym samym nie są komparatorem dla lakozamidu, który może być stosowany zgodnie z wnioskowanym zakresem w III linii;
 - zonisamid, octan eslikarbamazepiny, perampanel – leki nierefundowane, niedostępne w Polsce; negatywna rekomendacja AOTM dla zonisamidu;
 - pregabalina - lek dostępny w Polsce, ale nierefundowany ze środków publicznych; negatywna rekomendacja AOTM;

Biorąc pod uwagę fakt, że jedynie retygabina jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia we wnioskowanym wskazaniu oraz przy braku badań bezpośrednio porównujących lakozamid z innym aktywnym leczeniem uznano, że retygabina stanowi najbardziej odpowiedni komparator dla lakozamidu.

W oparciu o polskie i międzynarodowe wytyczne, rekomendacje agencji HTA, a przede wszystkim obecną praktykę kliniczną w Polsce, finansowanie przez NFZ w analizowanym wskazaniu oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTM uznano, że odpowiednim i jedynym aktywnym **komparatorem** dla lakozamidu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej w III rzucie w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia będzie **retygabina**.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dla lakozamidu i retygabiny. Szczegółowy opis interwencji i komparatora przedstawiono odpowiednio w rozdz. 0 i 4.1.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Tab. 12. Charakterystyka analizowanych leków na postawie ChPL^{8,61}

Charakterystyka	Lakozamid	Retygabina
Data dopuszczenia do obrotu	29 sierpnia 2008	28 marca 2011
Forma leku	tabletki powlekane, syrop, roztwór dożylny	tabletki powlekane
Mechanizm działania	wolna inaktywacja kanałów sodowych w neuronach	otwarcie kanałów potasowych w neuronach
Wskazania	terapia wspomagająca napadów ogniskowych u pacjentów w wieku ≥16 lat	terapia wspomagająca napadów ogniskowych u pacjentów w wieku ≥18 lat
Dawkowanie	2xd	3xd
Sposób dawkowania	stopniowe, dawka terapeutyczna od 2 tygodnia , dawka maksymalna od 4 tygodnia stosowania dynamiczne, podanie dawki nasycającej i kontynuacja minimalną dawką terapeutyczną	stopniowe, dawka terapeutyczna od 3 tygodnia , dawka maksymalna od 7 tygodnia
Wymagane dostosowywanie dawki ze względu na:		
- niewydolność nerek	tak - u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤30 mg/min)	tak - u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 mg/min)
- niewydolność wątroby	nie - u pacjentów z łagodną i ciężką niewydolnością wątroby, nie badano farmakokinetyki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby	tak - u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh > 7)
- podeszły wiek	nie	tak
Przeciwwskazania do stosowania	nadwrażliwość na substancję czynną i pomocnicze, rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia	nadwrażliwość na substancję czynną i pomocnicze
Specjalne ostrzeżenia	- wpływ na odcinek PR w EKG - ryzyko samobójstwa zawroty głowy -	zatrzymanie moczu wpływ na odstęp QT w EKG zaburzenia psychiczne ryzyko samobójstwa - u osób w podeszłym wieku - częstsze działania niepożądane ze strony OUN, zatrzymanie moczu i migotanie przedsionków
Interakcje	niski potencjał do interakcji z innymi lekami	-
- wpływ na stężenie innych LPP	brak	brak (na podstawie badań in vitro i łącznej analizy badań klinicznych -



Charakterystyka	Lakozamid	Retygabina
		słabsza klasa dowodów)
- wpływ na stężenie leku	fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, ↓ o 25%	fenytoina ↓ o 35%, karbamazepina ↓ o 33%
- silne induktory enzymów	umiarkowane ↓ LCM	brak danych
- digoksyna	nie ma interakcji	↑ poziomu
- leki znieczulające	brak danych	↑ czasu znieczulenia
- alkohol	brak danych	nasilenie nieostrego widzenia
- doustne środki antykoncepcyjne	nie ma interakcji	nie ma interakcji
- metformina	nie ma interakcji	brak danych
- omeprazol	nie ma interakcji	brak danych
Bardzo częste DN (≥1/10)	zawroty głowy, ból głowy, podwójne widzenie, nudności	zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	zwiększenie ALT do ≥3 x ULN	fałszywe zawyżenie stężenia bilirubiny w surowicy i w moczu
Konieczność przeprowadzania badań	brak	EKG u pacjentów w wieku ≥65 lat rozpoczynających leczenie
Parametry farmakokinetyczne		
- t _{max}	0,5-4 h	0,5-2 h
- biodostępność po podaniu doustnym	100%	60%
- wpływ pokarmu	brak	nieistotny w warunkach klinicznych
- wiązanie z białkami osocza	<15%	80%
- objętość dystrybucji	0,6 l/kg	2-3 l/kg
- metabolizm	O-desmetylacja	N-acetylacja i/lub glukuronidacja
- eliminacja	droga nerkowa i biotransformacja, 95% w moczu, 0,5% w kale	droga nerkowa i biotransformacja, 84% w moczu, 14% w kale
- T _{1/2}	13 h	6-10 h
- liniowość PK	tak	tak
Okres ważności tabletek	5 lat	18 miesięcy

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

4.1 Retygabina (Trobalt®)

4.1.1 Dane produktu


W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące retygabiny. Dane dotyczące komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁶¹

Tab. 13. Zestawienie danych dotyczących retygabiny.

Nazwa międzynarodowa	retigabine
Nazwa handlowa	Trobalt®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe N03AX21
Postać	tabletki powlekane: 50, 100, 200, 300, 400 mg
Skład jakościowy i ilościowy	50, 100, 200, 300, 400 mg retygabiny
Data dopuszczenia do obrotu	28 marca 2011
Data przedłużenia pozwolenia	-
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/11/681/001 EU/1/11/681/002 EU/1/11/681/005 EU/1/11/681/007 EU/1/11/681/009 EU/1/11/681/011 EU/1/11/681/013
Podmiot odpowiedzialny	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Wielka Brytania

4.1.2 Mechanizm działania

Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Badania *in vitro* wskazują na to, że retygabina działa głównie poprzez otwarcie kanałów potasowych w neuronach (KCNQ2 [Kv7,2] i KCNQ3 [Kv7,3]).



Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mutacje w kanałach KCNQ leżą u podstaw wielu dziedzicznych zaburzeń występujących u ludzi, w tym także padaczki (KCNQ2 i 3). Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

W wielu modelach napadów padaczkowych retygabina podnosiła próg indukowania napadów padaczkowych przez maksymalny wstrząs elektryczny, pentylenotetrazol, pikrotoksynę i N-metylo-Dasparaginian (NMDA). Retygabina wykazuje również właściwości hamujące w wielu modelach rozniecania (kindlingu), na przykład w stanie pełnego kindlingu oraz w niektórych przypadkach w trakcie rozwoju kindlingu. Ponadto retygabina skutecznie zapobiega napadom o postaci stanu padaczkowego u gryzoni ze zmianami epileptogennymi indukowanymi kobaltem, jak również hamuje toniczne skurcze prostowników u myszy z genetyczną skłonnością do tego zaburzenia. Nie wiadomo jednak, jakie może być znaczenie tych modeli w kontekście padaczki występującej u ludzi.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Retygabina jest wskazana jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką.

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dawkę retygabiny należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.

Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.

Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.

Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to będzie możliwe.

Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Podczas odstawiania retygabiny, dawkę należy stopniowo zmniejszać.

Niewydolność nerek

Retygabina i jej metabolity są eliminowane głównie przez wydzielanie nerkowe.

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej retygabiny o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh od 5 do 6).

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (wynik w skali Child-Pugh ≥ 7) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej retygabiny o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki łączną dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia. Nie ma dostępnych danych na ten temat.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności retygabiny u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. Zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej retygabiny u pacjentów w podeszłym wieku. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane.

Sposób podawania

Retygabinę należy przyjmować doustnie w trzech dawkach podzielonych każdego dnia. Można go przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić.

4.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.6 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Doświadczenia z przedawkowaniem retygabiny są ograniczone.

Podczas badań klinicznych donoszono o przedawkowaniu retygabiny ponad 2 500 mg na dobę. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych, objawy przedawkowania retygabiny obejmowały pobudzenie, agresywne zachowanie i drażliwość. Nie zaobserwowano żadnych następstw.

W badaniu z udziałem ochotników u dwóch osób w okresie 3 godzin po otrzymaniu pojedynczej dawki retygabiny 900 mg zaobserwowano zaburzenia rytmu serca (zatrzymanie akcji serca, asystolię lub częstoskurcz komorowy). Zaburzenia rytmu serca ustąpiły samoistnie, a obaj ochotnicy wyzdrowieli bez następstw.

Leczenie

W razie przedawkowania zaleca się, aby pacjent otrzymał odpowiednie leczenie wspomagające, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym monitorowanie zapisu EKG. Dalsze postępowanie należy prowadzić zgodnie z zaleceniami Krajowego Centrum Informacji Toksykologicznej, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

Wykazano, że hemodializa zmniejsza stężenia retygabiny i NAMR w osoczu o około 50%.

4.1.7 Działania niepożądane

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą placebo badań, działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparc.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

- bardzo częste: $\geq 1/10$;
- częste: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$;
- niezbyt częste: od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$;
- rzadkie: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$;
- bardzo rzadkie: $< 1/10\ 000$.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Tab. 14. Działania niepożądane związane ze stosowaniem retygabiny.

Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Przyrost masy ciała Zwiększenie łaknienia	-
Zaburzenia psychiczne	-	Stan splątania Zaburzenia psychotyczne Omamy Dezorientacja Lęk	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność ¹	Amnezja ¹ Afazja Zaburzenia koordynacji ¹ Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego ¹ Parestezje Drżenia ¹ Zaburzenia równowagi ¹ Zaburzenia pamięci ¹ Dysfazja Zaburzenia wymowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia chodu ¹ Drgawki kloniczne	Hipokinezja
Zaburzenia oka	-	Podwójne widzenie Nieostre widzenie	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności Zaparcia Niestrawność Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia połykania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	Wysypka skórna Nadmierna potliwość
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Dyzuria Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu Krwiomocz Nieprawidłowe zabarwienie moczu	Zatrzymanie moczu Kamica nerkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Uczucie zmęczenia	Oślabienie Złe samopoczucie	-



Grupa układowo-narządowa	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
podania		Obrzęki obwodowe	

¹ dane uzyskane u pacjentów w podeszłym wieku wskazują, że mogą u nich częściej wystąpić niektóre zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Opis wybranych działań niepożądanych

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną. Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychotyczne u 1% pacjentów. Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Komunikaty bezpieczeństwa

26 kwietnia 2013 r. U.S. Food and Drug Administration (FDA) wydało komunikat, zgodnie z którym stosowanie retygabiny może powodować pigmentację oka (m.in. siatkówki, twardówki, spojówki, ciała szklistego) oraz skóry (zwłaszcza w okolicach paznokci i warg, ale także rozległe przebarwienia skóry twarzy i nóg). Pigmentacja siatkówki może spowodować poważne zaburzenia wzroku, w tym utratę wzroku, zwłaszcza że u kilku pacjentów zaobserwowano zmniejszoną ostrość widzenia. Obecnie nie wiadomo czy wspomniane zmiany są odwracalne. W związku z powyższym, wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie retygabiną powinni przejść dokładne badanie oczu i przeprowadzać regularne badania kontrolne. W przypadku zaburzeń wzroku należy przerwać leczenie retygabiną, nawet przy braku alternatywnej metody leczenia. W przypadku przebarwień skóry należy rozważyć zmianę terapii retygabiną na inną.⁶²

30 maja 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (CHMP) zalecił ograniczenie stosowania leku przeciwpadaczkowego Trobalt (retygabina) tylko do pacjentów, dla których inne leki przeciwpadaczkowe były niewłaściwe, lub nie były dobrze przez nich tolerowane. Jest to rezultat dokładnej oceny przypadków pigmentacji (odbiegające od normy przebarwienia) skóry, paznokci, warg i oka, włącznie z siatkówką (wrażliwej na światło warstwy tylnej części oka) zgłaszanych przez pacjentów biorących udział w długoterminowych badaniach. CHMP zalecił, żeby pacjenci obecnie leczeni Trobaltem poddani zostali ocenie konieczności stosowania tego leku podczas rutynowej wizyty. Należy ponownie oszacować stosunek korzyści do ryzyka stosowania Trobaltu i poinformować chorych o nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa. CHMP zalecił także, przeprowadzanie dokładnych badań oka na początku leczenia (nowi pacjenci) oraz co przynajmniej sześć miesięcy w trakcie leczenia. Jeśli zostaną wykryte

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

pigmentacja siatkówki lub zmiany widzenia, leczenie Trobaltem należy kontynuować jedynie po dokładnej ponownej ocenie stosunku korzyści i ryzyka. Wśród 55 pacjentów, którzy przyjmowali Trobalt w badaniach długoterminowych i którzy zostali do tej pory przebadani, u 15 pojawiła się pigmentacja siatkówki. U około jednej trzeciej z tych 15 pacjentów z pigmentacją siatkówki, pojawiły się także zaburzenia wzroku, chociaż przebiegało ono łagodnie u wszystkich, z wyjątkiem jednego pacjenta. Nie wiadomo obecnie, czy te zaburzenia były obecne przed rozpoczęciem przyjmowania leku Trobalt, czy w jakikolwiek sposób są powiązane z pigmentacją. Dodatkowo zgłoszono 51 przypadków niebiesko-szarej zabarwienia paznokci, warg i skóry, w badaniach długoterminowych. Obecnie charakter przebarwień i w jaki sposób mogły zostać wywołane przyjmowanym lekiem, muszą zostać wyjaśnione. CHMP w swojej ocenie wziął pod uwagę nie tylko znaczenie pigmentacji siatkówki, która może prowadzić do zaburzeń wzroku, ale także wziął pod uwagę fakt, że niekontrolowana padaczka jest poważnym zaburzeniem, które nieleczone może zagrażać życiu. Dlatego CHMP doszedł do wniosku, że Trobalt nadal stanowi cenną alternatywę terapeutyczną dla pacjentów, u których napadów padaczkowych nie udaje się kontrolować przy pomocy innych leków.⁶³

3 czerwca 2013 roku Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) poinformował o wydanym przez CHMP komunikacie i najnowszych zaleceniach dotyczących stosowania retygabiny (Trobalt®) przedstawionych powyżej.⁶⁴

5 Efekty zdrowotne (0)

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono zarówno pierwszorzędowe, jak i drugorzędowe punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych. Skuteczność oceniano jako wpływ na aktywność choroby i jakość życia.

Mając na uwadze konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, wybrano punkty końcowe raportowane zarówno w badaniach z udziałem lakoamidu, jak i retygabiny.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi AOTM wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

Pierwszorzędowe punkty końcowe

- mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni;
- odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych;

Drugorzędowe punkty końcowe

- średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni;
- odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych;
- odsetek chorych ze 100% redukcją częstości napadów padaczkowych;
- jakość życia (ang. *quality of life*, QoL).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem raportowane w badaniach.

6 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) jest 18 leków przeciwpadaczkowych (LPP), w tym przeznaczonych do leczenia tylko padaczki lekoopornej - 6 substancji czynnych we wskazaniu:

- padaczka lekooporna:
 - okskarbazepina,
 - gabapentyna,
 - tiagabina,
 - topiramata,
 - wigabartyna,
- terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (**III linia - po nieskuteczności leków wskazanych powyżej w leczeniu padaczki lekoopornej**):
 - **retygabina**.³⁷

Retygabina (Trobalta®) finansowana jest w ramach wykazu leków refundowanych i dostępna na receptę po wniesieniu opłaty ryczałtowej. W odróżnieniu od pozostałych leków stosowanie retygabiny jest refundowane u pacjentów z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Szczegółowe dane na temat cen i poziomu odpłatności poszczególnych opakowań retygabiny przedstawiono w tabeli poniżej.³⁷

Oprócz refundowanych preparatów Trobalta®, dopuszczone do obrotu są również inne opakowania produktu leczniczego zawierające:

- 168 tabletek powlekanych 50 mg;
- 21 tabletek powlekanych 100 mg;
- 168 tabletek powlekanych 100 mg;
- 168 (2 x 84) tabletek powlekanych 200 mg (opakowanie zbiorcze);
- 168 (2 x 84) tabletek powlekanych 300 mg (opakowanie zbiorcze);
- 168 (2 x 84) tabletek powlekanych 400 mg (opakowanie zbiorcze).⁶¹



Tab. 15. Preparaty retygabiny refundowane w Polsce we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (grupa limitowa: 243.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – retygabina; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę).³⁷

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 50 mg	21 tabl.	5909990852222	15,72	16,66	21,5	19,45	ryczałt	5,25
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 50 mg	84 tabl.	5909990852239	62,86	66,63	77,79	77,79	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 100 mg	84 tabl.	5909990852598	125,76	133,31	148,48	148,48	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 200 mg	84 tabl.	5909990852628	251,47	266,56	285,72	285,72	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 300 mg	84 tabl.	5909990852642	377,22	399,85	422,34	422,34	ryczałt	3,20
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 400 mg	84 tabl.	5909990852666	502,93	533,11	558,93	558,93	ryczałt	3,98
Retigabinum	Trobalt, tabl. powl., 21 tabl. po 50mg + 42 tabl po 100mg mg	63 tabl. (21 tabl. po 50mg + 42 tabl po 100mg)	5909990852680	78,62	83,34	96,01	96,01	ryczałt	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Preparat Vimpat® dostępny jest w Polsce na receptę przy poziomie odpłatności 100% - nie jest finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej koszt 1 opakowania leku wynosi:

- 14 tabletek powlekanych 50 mg: 56,14 PLN;
- 56 tabletek powlekanych 100 mg: 451,64 PLN;
- 56 tabletek powlekanych 150 mg: 677,46 PLN;
- 56 tabletek powlekanych 200 mg: 903,29 PLN.⁶⁵

Wnioskowane jest ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania, do terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Poniżej przedstawiono deklarowane ceny preparatu Vimpat® [REDACTED] [REDACTED] w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zgodnie z danymi UCB Pharma.

[REDACTED]

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

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁶⁶ Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

[REDACTED]

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z rozporządzeniem z 14 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r. (Dz.U. z 2012 r., poz. 1026), minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2013 roku ustalono w wysokości 1 600 PLN.

[REDACTED]

Powyższa kategoria dostępności refundacyjnej jest spójna z pozycją leku w polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych przedstawionych w rozdz. 2.10.1 oraz

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

rekomendacjami agencji oceny technologii medycznych innych krajów przedstawionymi w rozdz. 2.10.2.

Tak zdefiniowana pozycja leku jest zawężona w stosunku do zarejestrowanego wskazania i do wnioskowanej w pierwszym dossier poddanym weryfikacji przez AOTM w 2009 r. oraz zgodna z drugim dossier poddanym weryfikacji przez AOTM w 2012 r.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to **urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.**”

[Redacted text block]



7 Dotychczasowa ocena AOTM

Poniżej przedstawiono zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leków stosowanych w leczeniu padaczki w Polsce.

Pomimo pozytywnej rekomendacji AOTM dla lakozamidu w leczeniu padaczki w III rzucie, lek ten nie został dotychczas umieszczony w wykazie leków refundowanych.³⁷

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Tab. 17. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu padaczki.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. ⁶⁷	Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie.	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat®.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Odrębny mechanizm działania lakoamid (pomimo że niedokładnie poznany) jest szansą dla tej grupy chorych, która nie odpowiada na dostępne leczenie. Ponieważ przyczyny lekooporności nie są do końca wyjaśnione, u niektórych pacjentów stosowanie lakoamid może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat.</p>	-
Stanowisko RK nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. ²³	Lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej.	<p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamid (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lakoamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznany 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.</p>	-



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.	
Stanowiska RP nr 39-45/2012 i Rekomendacje Prezesa AOTM nr 31-37/2012 z dnia 16 lipca 2012 r. ^{24,68}	Trobalt (retygabina) we wskazaniu: terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).	RP uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Trobalt (retygabina) (EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), z odpłatnością ryczałtową, z oddzielną grupą limitową dla tego leku. Wnioskodawca nie zaproponował programu lekowego, ani instrumentu podziału ryzyka. <u>Uzasadnienie</u> RP uważa za zasadne stosowanie leku Trobalt, gdyż u części chorych pozwala na całkowitą remisję choroby.	Prezes AOTM, przychylając się do stanowiska RP rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane, kod EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666 we wskazaniu: terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczcze lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia), przychylając się jednocześnie do utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii lekowej z poziomem odpłatności: za odpłatnością ryczałtową. <u>Uzasadnienie</u> Mechanizm działania substancji czynnej wnioskowanego preparatu jest innowacyjny w świetle dotychczas refundowanych produktów leczniczych stosowanych w farmakoterapii lekoopornej padaczki. Wprowadzenie retygabiny do kliniki leczenia napadów padaczki może przynieść wymierne korzyści populacji pacjentów, u których stosowanie dotychczasowego zestawu leków nie przynosi wymiernej poprawy jakości stanu zdrowia.
Rekomendacja RK nr 07/2007. ⁶⁹	Pregabalina (Lyrica®) w leczeniu padaczki	RK nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej.	-

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	lekoopornej	<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>1. 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.</p> <p>2. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w padaczce.</p>	
Stanowisko RK nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. ⁷⁰	Zonisamid (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi i w napady uogólnione.	<p>RK rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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>	-

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy w wieku ≥ 16 lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia)
Interwencja (I)	lakozamid (Vimpat®, UCB Pharma)
Komparator (C)	retygabina (Trobalt®, Glaxo Group Ltd.)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <i>pierwszorzędowe punkty końcowe</i> <ul style="list-style-type: none">• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni*• odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych* <i>drugorzędowe punkty końcowe</i> <ul style="list-style-type: none">• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni*• odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej• odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $< 75\%$ oraz $\geq 25\%$ i $< 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych* ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• ciężkie zdarzenia niepożądane• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Spis tabel

Tab. 1. Odsetek osób chorych na padaczkę w poszczególnych przedziałach wiekowych w 2004 r.....	18
Tab. 2. Skuteczność leków przeciwpadaczkowych w napadach częściowych.	23
Tab. 3. Wytyczne leczenia napadów ogniskowych wg wytycznych PTE 2011.....	27
Tab. 4. Wytyczne leczenia napadów częściowych wg ILAE.....	28
Tab. 5. Wytyczne leczenia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych wg wytycznych NICE 2012.....	29
Tab. 6. Wytyczne <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i> z 2012 r.....	30
Tab. 7. Leki przeciwpadaczkowe zatwierdzone do leczenia częściowych* napadów padaczkowych w USA.....	33
Tab. 8. Podsumowanie wytycznych leczenia napadów częściowych.....	35
Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla lakozamidu i retygabiny.	37
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących interwencji.	40
Tab. 11. Działania niepożądane związane ze stosowaniem lakozamidu.	44
Tab. 12. Charakterystyka analizowanych leków na podstawie ChPL.	49
Tab. 13. Zestawienie danych dotyczących retygabiny.....	51
Tab. 14. Działania niepożądane związane ze stosowaniem retygabiny.....	55
Tab. 15. Preparaty retygabiny refundowane w Polsce we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 18 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (grupa limitowa: 243.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – retygabina; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę).....	60
Tab. 17. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu padaczki.....	65
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	68

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Spis rycin

Rys. 1. Schemat postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011..... 26

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ³ Rejda K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna*. 2011;5:6-10.
- ⁴ Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
- ⁵ Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol*. 2008;7:514-24.
- ⁶ Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1376-1381.
- ⁷ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
- ⁸ European Medicines Agency (EMA). Vimpat: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf [dostęp 31.05.2013].
- ⁹ Jankowski Z, Hauser R, Gos T, Wiśniewski K. Padaczka: patogeneza, przyczyny śmierci. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*. 1999;49:87-94.
- ¹⁰ Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bldon Medical Publishing, 2005.
- ¹¹ Chang BS, Lowenstein DH. Mechanisms of disease – Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:1257-66.
- ¹² Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford (CT): American Epilepsy Society, 2006.
- ¹³ WHO World Health Organization. Fact sheet N°999: Epilepsy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html> [dostęp 31.05.2013].
- ¹⁴ Józwiak S, Lasoń W, Bijak M, Kotulska K. Postępy w badaniach nad genetyką molekularną padaczek. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2005;39:497-508.
- ¹⁵ Pokryszko-Dragan A, Bilińska M. Padaczka po udarze mózgu. *Udar Mózgu*. 2002;4(2):69-71.
- ¹⁶ Kuśmierk M, Florkowski A, Wierzbiński P, Bobińska K, Gałecki P. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u chorego na padaczkę skroniową w praktyce psychiatrycznej – opis przypadku. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2009;26:649-51.

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

- ¹⁷ Pedley TA, Bazil CW, Morrell MI. Padaczka. W: Neurologia Merritta. Kwieciński H, Kamińska AM (red.). Urban&Partner, 2004:816-37.
- ¹⁸ Kelemen A i Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:465-71.
- ¹⁹ Krajewska-Kułak E, Kułak W. Padaczka – problem wciąż aktualny. *Vademecum Pielęgniarki i Położnej*. 2010.
- ²⁰ Majkowski J. Padaczka w codziennej praktyce lekarza. *Przewodnik Lekarza*. 2000;3:44-8.
- ²¹ Araszkiwicz A (red.), Meder J, Niewada M, Schizofrenia w Polsce, Biała Księga, Związek Stowarzyszeń Rodzin i Opiekunów Osób Chorych Psychiczenie, Wyd. Poznań: Termedia, 2006.
- ²² Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa, 2006: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf [dostęp 31.05.2013].
- ²³ Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].
- ²⁴ Rekomendacje nr 31-37/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane odpowiednio 50 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 50 mg + 100 mg (kod EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666) we wskazaniu: „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].
- ²⁵ Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2004;75:1376-81.
- ²⁶ Pierzchała K. Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010;44:285-90.
- ²⁷ ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy. Epilepsy out of the shadows. 2003. http://www.who.int/mental_health/management/en/GcaeBroEn.pdf [dostęp 31.05.2013].
- ²⁸ Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:208-12.
- ²⁹ Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Don't ask, don't tell? *J Neurol Neurosurg Psych*. 2006;77:199-202.
- ³⁰ Jędrzejczak J. Padaczka – współczesne zasady diagnostyki i leczenia. *Przewodnik Lekarza*. 2002;5:26-32.
- ³¹ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P i Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology. 29 lipiec 2009. <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/ctfoverview.cfm> [dostęp 31.05.2013].
- ³² <http://www.rynekzdrowia.pl/Rynek-Zdrowia/Czekanie-na-przelom,51944,drukuj.html> [dostęp 31.05.2013].
- ³³ Majkowski J. Co nowego w diagnostyce i terapii padaczki. *Przewodnik Lekarza*. 2007;2:216-22.
-

34 Wojtasiński Z. Nowe oblicze padaczki. *Przewodnik Lekarza*. 2002;5:9-12.

35 Jaźwińska-Tarnawska E. Interakcje leków przeciwpadaczkowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010;6:141-150.

36 Fundacja Epileptologii. Informacje o padaczce. <http://www.epilepsy.pl/> [dostęp 31.05.2013].

37 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [dostęp 31.05.2013].

38 Majkowski J, Majkowska-Zwolińska B. Cechy demograficzne, społeczne i medyczne 1019 chorych z padaczką. Prospektywne, wielośrodkowe badania kosztów padaczki w 2006 r. w Polsce. *Epileptologii*. 2007;15:119-139.

39 Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. *Epileptologia*. 2002;10:109-130.

40 Mazurkiewicz-Beldzińska M. Wytyczne dotyczące leczenia padaczki. Lewetyracetam (Keppra) – skuteczność i tolerancja w leczeniu padaczki. *Biblioteka Polskiego Przeglądu Neurologicznego*. Wyd. Via Medica, Gdańsk. 2012;2:1-134.

41 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E i Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.

42 Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

43 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 20. October 2004.

44 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 137. January 2012.

45 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232. July 2011.

46 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Deep brain stimulation for refractory epilepsy. NICE interventional procedure guidance 416. January 2012.

47 Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012.

48 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. April 2003 (Review date: 2004, 2007).

49 French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Sachdeo RC, Beydoun A i Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology

Lakozamid (Vimpat®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia) - analiza problemu decyzyjnego.

Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1252-60.

⁵⁰ French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Sachdeo RC, Beydoun A i Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1261-73.

⁵¹ Goldenberg MM. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures - Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(7):392-415.

⁵² Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE). Conference de consensus. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-resistantes. 3-4 mars 2004.

⁵³ Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [dostęp 03.06.2013].

⁵⁴ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.wales.nhs.uk> [dostęp 03.06.2013].

⁵⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [dostęp 03.06.2013].

⁵⁶ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> [dostęp 03.06.2013].

⁵⁷ Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac> [dostęp 03.06.2013].

⁵⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca> [dostęp 03.06.2013].

⁵⁹ *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 03.06.2013].

⁶⁰ European Medicines Agency (EMA). Fycompa: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf [dostęp 03.06.2013].


⁶¹ European Medicines Agency (EMA). Trobalt: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf [dostęp 31.05.2013].

⁶² U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [stan na 13.06.2013].

⁶³ European Medicines Agency (EMA). EMA/321395/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/human/001245/WC500143799.pdf [dostęp 13.06.2013].

⁶⁴ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL). Informacja Prezesa Urzędu z dnia 3 czerwca 2013 r. w sprawie rekomendacji Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczącej ograniczenia stosowania produktów leczniczych zawierających retygabinę. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na 13.06.2013].

⁶⁵ Medycyna Praktyczna. Indeks Leków. <http://indeks.mp.pl/> [stan na 31.05.2013].



⁶⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

<http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 04.06.2013].

⁶⁷ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].

⁶⁸ Stanowiska Rady Przejrzystości nr 39-45/2012 w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Trobalt (retygabina) (EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].

⁶⁹ Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej. 07/2007. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].

⁷⁰ Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione. www.aotm.gov.pl [dostęp 31.05.2013].