



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Vimpat (lakoamid)  
we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej  
16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli  
napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co  
najmniej dwóch prób terapii dodanej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-22/2013

Data ukończenia: 15 listopada 2013 r.

## Wykaz skrótów

**AKW** – Analiza Kliniczna Wnioskodawcy  
**ANAES** - Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**APDW** – Analiza Problemu Decyzyjnego Wnioskodawcy  
**ATC** – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**BIA** – analiza wpływu na budżet  
**CADTH** – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*  
**CEDAC** – *The Canadian Expert Drug Advisory Committee*  
**CGIC** – Clinical Global Impression of Change  
**CHMP** (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
**CMA** – (ang. *Cost minimalization analysis*) – analiza minimalizacji kosztów  
**CUR** – (ang. *cost utility ratio*) – współczynnik kosztów użyteczności  
**DDD** (ang. *Defined Daily Dose*) – dzienna dawka leku  
**DGN** – Deutsche Gesellschaft für Neurologie  
**EEG** – elektroencefalografia  
**EKG** – elektrokardiografia  
**EMA** (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków  
**FDA** – Food and Drug Administration  
**FFN** – Federation Francaise de Neurologie  
**HAS** – *Haute Autorite de Sante*  
**HTA** (ang. *health technology assessment*) – ocena technologii medycznych  
**ILAE** (ang. International League Against Epilepsy) – Międzynarodowa Liga przeciwko Padaczkce  
**ITT** (ang. intention-to-treat) – analiza przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**LCM** – lakozamid  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**LFCE** – Ligue Francaise Contre L'Epilepsie  
**LPP** – leki przeciwpadaczkowe  
**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**MHRA** - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
**MR** – rezonans magnetyczny  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**na** (ang. not applicable) - nie dotyczy  
**NCGC** - National Clinical Guideline Centre  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*  
**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym  
**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy  
**PBAC** - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*  
**PET** – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa  
**PGIC** - Patient's Global Impression of Change  
**PTAC** - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*  
**PTE** – Polskie Towarzystwo Epileptologii  
**PTN** – Polskie Towarzystwo Neurologii  
**QOLIE-31** - Quality of Life in Epilepsy  
**RET** – retygabina  
**RK** – Rada Konsultacyjna  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)  
**RP** – Rada Przejrzystości

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

**RSS** – instrument podziału ryzyka

**SA** – (ang. *sensitivity analysis*) – scenariusz w analizie wrażliwości

**SIGN** - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*

**SPECT** – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów

**SUDEP** (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*) - nagły nieoczekiwany zgon w padaczce

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

**TK** – tomografia komputerowa

**UE** – Unia Europejska

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

**WHO** (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

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

**ZN** – zdarzenia niepożądane

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vedim Sp.z.o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Vedim Sp.z.o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Vedim Sp.z.o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	61
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	63
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>66</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	66
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	67
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	71
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>75</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	80
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	80
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	83
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	84
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>85</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>85</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>86</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	86
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	86
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	88
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>89</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>91</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>94</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>98</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>100</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

19.09.2013, MZ-PLR-460-19532-6/KWA/13

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555
- Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662593
- Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662623
- Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662661
- Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505

Wnioskowane wskazanie: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

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

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

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

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555 – [redacted]
- Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662593 – [redacted]
- Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662623 – [redacted]
- Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662661 – [redacted]
- Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505 – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

Wnioskodawca:

VEDIM Sp.z.o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Produkt leczniczy refundowany 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:

- 1) retigabina – Glaxo Group Ltd. (Trobal)

Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie:

- 2) gabapentyna – Woerwag Pharma GmbH & Co. KG (Gabagamma), Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (Gabapentin Teva), Temapharm Sp. z.o.o (Gabatem), Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o. (Neuran), Pfizer Europe MA EEIG/ Pfizer Polska Sp. z.o.o. (Neurontin), SymPhar Sp. z.o.o (Symleptic),
- 3) lamotrygina – +pharma arzneimittel GmbH (Epirigine), Sandoz GmbH (Lameptil S), Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z.o.o. (Lamilept), GlaxoSmithKline Export Ltd. ( Lamitrin, Lamitrin S), Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. (Lamotrix), Orion Corporation (Lamozor), Desitin Arzneimittel GmbH (Plexxo), SymPhar (Symla), AXXON Sp. z.o.o. (Trogine),
- 4) lewetyracetam – Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A. (Cezarius), Biofarm Sp. z.o.o. ( Eliptus), Pharmaselect International Beteiligungs GmbH (Epilexan), UCB Pharma S.A. (Keppra), G.L. Pharma GmbH (Levebon), Actavis Polska (Levetiracetam Actavis), Apotex Europe B.V. (Levetiracetam Apotex), Bluefish Pharmaceuticals AB (Levetiracetam Blufish), GlaxoSmithKline Export Ltd (Levetiracetam GSK), Orion Corporation (Lecetiracetam Orion), PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. (Levetiracetam PharmaSwiss), STADA Arzneimittel AG (Levetiracetam STADA), Teva Pharmaceuticals Polska (Levetiracetam Teva), Natur Produkt Zdrovit Sp. z.o.o (Levetiracetam Zdrovit), SymPhar Sp. z.o.o. (Symetra), Glenmark Pharmaceuticals s.r.o (Trund), Adamed Sp. z.o.o (Vetira),
- 5) okskarbazepina – Generics [UK] Ltd. (Karbagen), Novartis Pharma GmbH (Trileptal),
- 6) tiagabina – Cephalon France (Gabitril),
- 7) topiramát – Farmacom Sp. z o.o. (Epiramat), Apotex Europe B.V. (Epioram), Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy (Erudan), ICN Polfa Rzeszów S.A. (Etopro), Orion Corporation (Oritop), SymPhar Sp. z.o.o. (Symtopiram), Janssen-Cilag International N.V. (Topamax), Biogened S.A (Topigen), Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A. (Topimatil), Bluefish Pharmaceuticals AB ( Topiramát Bluefish), Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o. (Topiran), Glenmark Pharmaceuticals s.r.o (Toramat),
- 8) wigabatryna – Aventis Pharma Ltd/ Sanofi-Aventis France (Sabril).

Źródło: Obwieszczenie MZ – 25.10.2013 r., obwieszczenie URPL, MP

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 20.09.2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 19.09.2013 r. znak: MZ-PLR-460-19532-6/KWA/13 przekazujące kopie wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu następujących produktów leczniczych:

- Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powł., kod 5909990662555
- Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662593
- Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662623
- Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662661
- Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505

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, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do niniejszego wniosku dołączono komplet analiz:

- 1) ██████████ 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. ██████████ lipiec 2013;
- 2) ██████████ 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 kliniczna. ██████████ lipiec 2013;
- 3) ██████████ 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 minimalizacji kosztów. ██████████, lipiec 2013;
- 4) ██████████ 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 wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████, lipiec 2013;
- 5) ██████████ 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 racjonalizacyjna. ██████████ lipiec 2013.

Podmiot odpowiedzialny nie podał argumentów za objęciem refundacją niniejszych leków w złożonych wnioskach.

Minister Zdrowia pismem z dnia 09.10.2013 r., znak: MZ-PLR-460-19532-7/KWA/13 przekazał Agencji sprostowanie firmy Vedim Sp.z.o.o. w zakresie wnioskowanego wskazania dla przedmiotowych leków, tj.: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 16.10.2013 r. znak: AOTM-OT-4351-22(8)/JM\_SZ/2013 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 18.10.2013 r. znak: MZ-PLR-460-19532-9/KWA/13 poinformowało wnioskodawcę o niespełnianiu przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 07.11.2013 r. do Agencji wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 05.11.2013 r. znak: MZ-PLR-460-19532-10/KWA/13 przekazujące następujące uzupełnienie:

- 6) ██████████ Lakoamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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). Uzupełnienie. ██████████, październik 2013.

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

Produkt leczniczy Vimpat był już dwukrotnie przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej AOTM.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia [AOTM].

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 11/2012 z dnia 30.01.2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> produktu leczniczego Vimpat (lkozamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, <b>pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Padaczka lekooporna jest poważny i nierzadkim problemem klinicznym. Odrębny mechanizm działania lkozamid (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 lkozamid 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>	nd
Stanowisko RK nr 46/14/2009 z dnia 06.07.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych Vimpatu (lkozamid) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 lkozamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>	nd

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

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [AOTM].

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Retygabina</b>			
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 padacze	<p>Stanowisko RP 39/2012, 40/2012, 41/2012, 42/2012, 43/2012, 44/2012, 45/2012 z dnia 16 lipca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM 31/2012, 32/2012, 33/2012, 34/2012,</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> produktu leczniczego Trobalt (retygabina) (EAN 5909990852222) w ocenianym wskazaniu, z odpłatnością ryczałtową, z oddzielną grupą limitową dla tego leku. Wnioskodawca nie zaproponował programu lekowego, ani instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa za zasadne stosowanie leku Trobalt, gdyż u części chorych pozwala na całkowitą remisję choroby.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane, kod EAN 5909990852222 w ocenianym wskazaniu, przychylając się jednocześnie do utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii lekowej za odpłatnością ryczałtową.</p> <p><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</p>

lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)	35/2012, 36/2012, 37/2012 z dnia 16 lipca 2012 r.		których stosowanie dotychczasowego zestawu leków nie przynosi wymiernej poprawy jakości stanu zdrowia.
<b>Zonisamid</b>			
Leczenie wspomagające u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione	Stanowisko RK nr 61/17/2008 z dnia 17.11.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> zonisamidu (Zonegran) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> zonisamidu (Zonegran) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.</p>
<b>Pregabalina</b>			
Leczenie padaczki lekoopornej	Rekomendacja RK z 2007 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia RK AOTM <b>nie rekomenduje</b> finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabalinę w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. 2. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabalinę w padaczce.</p>	nd

Ponadto w 2013 r. Prezes AOTM wydał 3 rekomendacje odnośnie produktów leczniczych, które nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ale sprowadzane są z zagranicy w ramach importu docelowego, tj.:

- nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ospolot (sultiamum) tabletki a 50 mg we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią zespołu Kożewnikowa i zespołu Doode'a (rekomendacja nr 73/2013),
- rekomendował wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Taloxa (felbamat) tabletki a 400 mg i 600 mg oraz zawiesina doustna 0,12 g/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią Zespołu Lennox-Gastauta (rekomendacja 113/2013) oraz produktu leczniczego Synacthen Depot (octan tetrakozaktydu), ampułki a 1 mg/ml m.in. we wskazaniu: padaczka lekooporna pod postacią: Zespołu Westa, Zespołu Dravet, Zespołu Lennox-Gastauta (rekomendacja 61/2013) [AOTM].

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Charakteryzuje się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie [Szczeklik 2013].

Padaczka oporna definiowana jest jako nieskuteczność dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów [ILAE 2009]. Przyczyną oporności może być uszkodzenie mózgu (ogniskowe lub rozlane). Do czynników predysponujących do wystąpienia padaczki lekoopornej należy: ognisko padaczkorodne zlokalizowane w skroni ze współistnieniem stwardnienia hipokampa, wczesny początek różnego typu napadów padaczkowych, duża częstość napadów przed podjęciem leczenia oraz nieskuteczność pierwszego leku przeciwdrgawkowego [Pierzchała 2010].

## Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1% [Szczeklik 2013]. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych [Rejda 2011, opinie eksperckie].

Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób < 16 rż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki > 65 rż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak: guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp. [Szczeklik 2013].

## Etiologia i patogeneza

Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej. Odpowiednio silny bodziec może spowodować takie wyładowania w mózgu każdego człowieka, określa się go wtedy mianem prowokacyjnego. Nie jest on objawem padaczki i zaliczany jest do dużej grupy tzw. wczesnych napadów objawowych, czyli epizodów występujących w krótkim czasie od ostrego uszkodzenia mózgu lub zadziałania niekorzystnego czynnika na mózg.

Napady związane z samoistnymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytnego bodźca lub pod wpływem bodźca, który normalnie nie powoduje napadów, nazywa się nieprovokacyjnymi – są one podstawowymi objawami padaczki.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od zmienną część kory mózgowej, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem **pierwotnie uogólnionych**; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych).

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 neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem **częściowych**, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych [Szczeklik 2013].

## Obraz kliniczny

Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych wg ILAE 1981 i 2010 [Szczeklik 2013, ILAE 2010].

Napady częściowe (ogniskowe)	Napady pierwotnie uogólnione (drgawkowe i niedrgawkowe)	Napady niesklasyfikowane
<b>1981 r.</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>częściowe proste – cechuje je zachowanie świadomości; są to napady z objawami: ruchowymi, czuciowymi (w tym wzrokowe, somatosensoryczne, słuchowe, węchowe, smakowe, z zawrotami głowy), psychicznymi, wegetatywnymi;</li> <li>częściowe złożone – rozpoczynające się jako napady częściowe proste z dołączającymi się później zaburzeniami świadomości, z zaburzeniami świadomości od początku napadu lub z automatyzmami;</li> <li>częściowe wtórnie uogólnione – wyładowania ogniskowe ograniczone są początkowo do okolicy ogniska padaczkowego, a następnie zanikają lub wtórnie rozprzestrzeniają się na całą korę mózgową obszaru, powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieświadomości (typowe i nietypowe) – nagła, krótkotrwała utrata świadomości (kilka sekund) bez utraty postawy;</li> <li>miokloniczne – gwałtowne, krótkie skurcze („szarpnięcia”) mięśni różnego nasilenia;</li> <li>kloniczne – drgawki;</li> <li>toniczne – skurcze mięśni;</li> <li>toniczno-kloniczne – nagła utrata przytomności z tonicznym wyprężaniem tułowia i kończyn, któremu towarzyszy głośny krzyk, sinica, przygryzienie języka lub bezwiedne oddawanie moczu, następuje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic;</li> <li>atoniczne (astatyczne) – nagły spadek napięcia mięśni ograniczony lub uogólniony, powodujący upadek i narażający chorego na obrażenia ciała.</li> </ul>	-
<b>2009 r.</b>		
Zniesiono podziały na podgrupy, wprowadzając określenia opisowe, np.: napad ogniskowy bez	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieświadomości (typowe, nietypowe, z brakiem charakterystycznych cech: miokloniczne</li> </ul>	Napady skurczowe



zaburzeń świadomości, z zaburzeniami świadomości lub przechodzące w obustronny napad drgawkowy.	nieświadomości i mioklonie powiek); <ul style="list-style-type: none"><li>• miokloniczne (miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne);</li><li>• kloniczne;</li><li>• toniczne;</li><li>• toniczno-kloniczne (w różnych kombinacjach).</li><li>• atoniczne.</li></ul>	
---	--	--

### Diagnostyka

Najważniejszym badaniem diagnostycznym w padaczce jest EEG, służące nie tylko do ustalenia rozpoznania padaczki, ale także określenia jej postaci, oceny skuteczności leczenia i ustalenia rokowania. Największą wartość diagnostyczną mają zmiany z największym prawdopodobieństwem przemawiające za padaczką – wyładowania typu zespołów iglicy i fali wolnej.

Dodatkowo stosuje się badania neuroobrazowe (TK, MR, badania czynnościowe – PET, SPECT, MR, umożliwiające wykrycie ogniska padaczkowego) oraz laboratoryjne, pozwalające wykryć zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie leków przeciwpadaczkowych u chorych z rozpoznaną padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów.

Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie  $\geq 2$  nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie  $\geq 24$  h [Szczeklik 2013].

### Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów.

Wybór leczenia powinno się dobrać indywidualnie do pacjenta, uwzględniając: typ napadów, postać padaczki lub zespołu padaczkowego, tolerancję leku oraz dodatkowo: wiek, płeć, choroby współistniejące. Decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwpadaczkowego zależy od bilansu ryzyka nawrotu niebezpiecznego lub uciążliwego do wystąpienia krótkoterminowych lub odległych działań niepożądanych farmakoterapii. Leczenie zwykle trwa wiele lat i często przez całe życie.

Leki przeciwpadaczkowe często wchodzi w interakcje z innymi lekami, co może być przyczyną nieskuteczności lub toksyczności terapii albo nieoczekiwanych trudności w leczeniu chorób współistniejących. Najistotniejsze interakcje wywołują zwykle leki przeciwpadaczkowe, które najsilniej indukują enzymy (karbamazepina, fenobarbital, prymidon i fenytoina). Nowe leki przeciwpadaczkowe mają nieistotny (gabapentyna, lewetyracetam, pregabalina, tiagabina, zonisamid, lakoamid) albo słabszy (lamotrygina, okskarbazepina, topiramát, felbamát) wpływ na układy enzymatyczne. W przypadku niemożności podawania leków doustnie, stosuj się je pozajelitowo [Szczeklik 2013].

W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii jednym lekiem z grupy I rzutu wskazane jest, aby wypróbować lek alternatywny z tej samej grupy w monoterapii lub jako terapia dodana. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie innych leków, do których zalicza się gabapentynę, topiramát lub klobazam. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których 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 rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakoamid [Rejda 2011].

### Przebieg naturalny i rokowanie

U ok. 50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. Jednak ok. 30% chorych ma padaczkę oporną na leczenie [Szczeklik 2013]. Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych [Pierzchała 2010]. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%) lub brak uchwytneho powodu – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami [Szczeklik 2013].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [ChPL Vimpat].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powł., kod 5909990662555</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662593</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662623</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662661</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505</li> </ul>
Substancja czynna	lakoamid
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Lakoamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakoamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne <i>in vitro</i> wykazały, że wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych (patrz: Tabela 4) na terytorium Unii Europejskiej do obrotu dopuszczone są również inne wielkości opakowań i postacie farmaceutyczne:

- 50 mg: po 56 tabl. powł., po 168 tabl. powł., po 56 x 1 tabl. powł. (dawka pojedyncza);
- 100 mg: po 14 tabl. powł., po 168 tabl. powł., po 56 x 1 tabl. powł. (dawka pojedyncza);
- 150 mg: po 14 tabl. powł., po 168 tabl. powł., po 56 x 1 tabl. powł. (dawka pojedyncza);
- 200 mg: po 14 tabl. powł., po 168 tabl. powł., po 56 x 1 tabl. powł. (dawka pojedyncza);
- 50/100/150/200 mg: po 14+14+14+14 tabl. powł. (zestaw do rozpoczęcia leczenia),
- 10 mg/ml, syrop, butelka 465 ml,
- 10 mg/ml, roztwór do infuzji, 1 x 20 ml, 5 x 20 ml [EPAR 2013].

Ponadto 15.08.2011 r. wycofano z rynku Vimpat syrop 15 mg/ml, z powodu wytrącania się substancji czynnej w kilku partiach i jego nierównomiernego rozmieszczenia w roztworze, co mogłoby wpływać na nieprawidłowe (zbyt duże lub małe) dawki lakoamidu otrzymywane przez pacjenta [EMA 2011].

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Vimpat].

Procedura rejestracyjna	centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	29.08.2008 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	jw.
Wnioskowane wskazanie	terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.
Wskazanie zarejestrowane	wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane, tj.: terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Lakoamid musi być przyjmowany 2 razy na dobę (zazwyczaj raz rano i raz wieczorem). Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg 2 razy na dobę. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg 2 razy na dobę. Leczenie lakoamidem można także rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 200 mg, a następnie po około 12 godzinach podać dawkę podtrzymującą 100 mg 2 razy na dobę (200 mg/dobę). Dawkę nasycającą można zastosować, jeśli lekarz stwierdzi, że możliwe jest szybkie uzyskanie stężenia stacjonarnego lakoamidu 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 2 razy na dobę, do osiągnięcia <b>maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg</b> (200 mg dwa razy na dobę). Lakoamid może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie lakoamidu (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/tydzień).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania	Nie dotyczy.

oprócz wnioskowanego	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.</li> </ul>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

W dniu 28.10.2008 r. FDA zatwierdziła do stosowania produkt leczniczy Vimpat (lakoamid), tabletki powlekane we wskazaniu: terapia wspomagająca u pacjentów  $\geq 17$  lat oraz wstrzyknięcie do stosowania dożylnego we wskazaniu: krótkoterminowe zastąpienie, kiedy nie jest możliwe przyjmowanie doustnych postaci leku u tych pacjentów. Dodatkowo w kwietniu 2010 r. wprowadzono do stosowania roztwór doustny w tym samym wskazaniu co tabletki powlekane.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., kod 5909990662555 – [redacted]</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662593 – [redacted]</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662623 – [redacted]</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., kod 5909990662661 – [redacted]</li> <li>• Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505 – [redacted]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

Interwencje rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej zamieszczono w Tabeli 7.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu padaczka [ze szczególnym uwzględnieniem padaczki odpornej i napadów częściowych] [na podstawie AKW oraz publikacji źródłowych].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2012 / NCGC 2012	Jeśli leczenie wspomagające napadów ogniskowych jest nieskuteczne lub nietolerowane można rozważyć leczenie trzeciego rzutu: eslikarbazepina, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna, zonisamid.
Niemcy	DGN 2012	Leki stosowane w terapii dodanej padaczki ogniskowej: lakozamid, lewetyracetam, pregabalina, zonisamid, eslikarbamazepina, mesuksymid, perampnel, retygabina, sultiam, tiagabina, wigabatryna.
Polska	PTE 2012*	Leki rekomendowane w III rzucie leczenia napadów ogniskowych: tiagabina, lakozamid, wigabatryna**, pregabalina, retygabina, zonisamid, rufinamid, benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), eslikarbazepina.
Polska	Sekcja Padaczki PTN, 2011***	W sytuacjach, w których 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 rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.
Europa	EFNS 2010	Stan padaczkowy napadów częściowych złożonych leczy się tak samo jak napady uogólnione drgawkowe. Jeżeli jednak okaże się odporny na leczenie, zamiast leków znieczulenia ogólnego należy podawać dożylnie kolejne leki przeciwpadaczkowe: lewetyracetam, fenobarbital lub kwas walproinowy.
USA	AAN, AES 2004,2010	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. W opublikowanych w 2010 roku raportach weryfikujących leki nowej generacji pod kątem przyszłych wytycznych leczenia, lakozamid nie był przedmiotem analizy.

Skróty: NICE - National Institute for Health and Care Excellence, NCGC - National Clinical Guideline Centre, DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, PTE - Polskie Towarzystwo Epileptologii, AAN - American Academy of Neurology, AES - American Epilepsy Society, ANAES - Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, FFN - Federation Francaise de Neurologie, LFCE - Ligue Francaise Contre L'Epilepsie, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, \* wersja robocza rekomendacji, \*\* sytuacje specjalne, w których mogą być stosowane leki 1. rzutu (wigabatryna w napadach zgięciowych w stwardnieniu guzowatym, gabapentyna u pacjentów w wieku > 60. rż., lewetyracetam kobiet w wieku rozrodczym, \*\*\* publikacja Rejda 2011.

Komentarz analityka: W APDW wskazano publikację Rejda 2011, jako aktualizację rekomendacji PTE z 2002 roku, tymczasem w tekście tym brak jest informacji, jakoby zalecenia były stanowiskiem PTE. Stąd w niniejszej analizie opisano osobno zalecenia PTN i PTE (wersja robocza rekomendacji z 2012 r.). Ponadto w APD opisano również wytyczne SIGN z 2005 roku oraz wytyczne ANAES, FFN, LFCE z 2004 roku jednak nie uwzględniono ich w powyższym zestawieniu, gdyż zostały opublikowane przed datą rejestracji wnioskowanego leku (2008).

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych zamieszczono w Tabeli 8.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – konsultant krajowy w dziedzinie neurologii	„Lakozamid teoretycznie mógłby zastępować leki działające na kanały sodowe. W badaniach klinicznych wykazano jednak wyższość połączeń lakozamidu z lekami nie działającymi na kanały sodowe nad klasycznymi inhibitorami tych kanałów. Dlatego chory u którego nie uzyskano kontroli przy leczeniu lekami	„Lakozamid jest lekiem o zupełnie nowym mechanizmie działania, przeznaczonym dla chorych u których leczenie lekami zarówno I i II linii jest nieskuteczne. Dlatego nie zastąpi on żadnego leków obecnie stosowanych a jedynie rozszerzy możliwości terapeutyczne.”.	„Prawdopodobnie najtańszym lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji jest jeden z generyków lamotryginy – są to jednak leki o innym mechanizmie działania.”	„Nie ma w Polsce i na świecie leku przeciwpadaczkowego, którego można by uznać jako najskuteczniejszy w leczeniu padaczki lekoopornej. Efekt terapii zależy od wielu czynników, w tym wiele jest jeszcze niewiadomych. Bez wątpliwa potrzebne są leki o różnych mechanizmach działania.”	„Aktualnie opracowywane są standardy postępowania w Polsce oparte o standardy Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej oraz wytyczne NICE, w których zalecane jest utworzenie grupy leków III linii.”



	działającymi na kanały sodowe, może pozytywnie zareagować na włączenie lakozamidu.”				
	„Poprzez wnioskowaną technologię zastąpiona może zostać polipragmazja” (leczenie za pomocą wielu leków przeciwpadaczkowych) „i niektóre interwencje neurochirurgiczne oraz inne leki, których działanie oparte jest o odmienny mechanizm działania, e.g. retigabina (profil bezpieczeństwa !).”		„Realnie, uwzględniając skuteczność oddziaływania i profil bezpieczeństwa – brak jest relevantnej technologii medycznej – postępowania terapeutycznego – porównywalnego z wnioskowaną technologią, ze względu na swoistą unikalność patofizjologicznego oddziaływania leku w padaczce i znaczny profil bezpieczeństwa leku”.	„Brak jest skutecznej technologii medycznej w omawianej grupie chorych, w omawianym wskazaniu – polipragmazja jest zwykle nieskuteczna/moło skuteczna i nie pozbawiona objaw niepożądanych; niepewne są również wyniki interwencji chirurgicznych w tej grupie chorych z padaczką; sugerowane zastosowanie retigabiny jest mało stosowane, ze względu na niski profil jej bezpieczeństwa”.	Brak jest rekomendowanej technologii medycznej w tym wskazaniu, w tej grupie chorych z padaczką.”
	„Żaden z leków przeciwpadaczkowych nie jest stosowany jako tzw. lek trzeciego wyboru, tj. zalecany po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej”.	„W chwili obecnej nieznany mi jest taki lek, którego zastosowanie może być określone ja dla lakozamidu”.	„W przypadku lekoopornych postaci padaczki ogniskowej istnieje możliwość (w trzecim rzucie) zastosowania leków najstarszych np. fenytoiny czy fenobarbitalu, a także nowszych np. wigabatryny czy tiagabiny. Jednak wobec znacznych objawów niepożądanych (zaburzenia funkcji poznawczych, możliwość wchodzenia w liczne interakcje lekowe) oraz w przypadku wigabatryny – ograniczenia pola widzenia czy w przypadku tiagabiny wystąpienia powikłań w postaci niedrgawkowe stanu padaczkowego taki sposób postępowania jest ryzykowny”.	„Najskuteczniejszym sposobem postępowania w przypadku lekoopornych postaci padaczki ogniskowej u chorych powyżej 16 r.ż. będzie i powinno być zastosowanie lakozamidu, leku o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych i w praktyce klinicznej.”	Lakozamid jest lekiem szeroko stosowanym i rekomendowanym przez różne gremia i raporty ekspertów jako preparat tzw. trzeciego rzutu (drugi lek dodany) wg NICE 2012, jako lek w politerapii padaczki lekoopornej u chorych > 16 r.ż. wg SMC, jako lek trzeciego rzutu w padaczce z napadami ogniskowymi z wtórnymi uogólnieniami lub bez – PTE 2012, w terapii wspomagającej lekoopornej padaczki częściowej, chorych którzy są leczeni dwoma i większą liczbą leków, które były nieskuteczne wg CADTH.
	„Obecnie w III rzucie leczenia padaczki refundowana jest retygabina. Alternatywą dla retygabiny jest politerapia wieloma lekami przeciwpadaczkowymi lub jednoczesne stosowanie metod farmakologicznych i nefarmakologicznych (stymulacja nerwu błędnego). Dla niektórych chorych, którzy zostaną zakwalifikowani, możliwe jest leczenie operacyjne.”.	„Lakozamid częściowo zastąpi retygabinę ze względu na korzystniejszy profil tolerancji. Zastosowanie retygabiny jest ograniczone ze względu na działania niepożądane pojawiające się w terapii długoterminowej. Lakozamid ograniczy stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych. Wykazano, że istnieją szczególnie korzystne połączenia lakozamidu z innymi lekami, co stanowi przyczynek do stosowania go jako element racjonalnej politerapii.”	„Nie ma w tym wskazaniu”.	„Wszystkie leki przeciwpadaczkowe mają podobną skuteczność. Żaden z leków stosowanych w terapii dodanej napadów ogniskowych nie okazał się skuteczniejszy, niż pozostałe. Leki różnią się mechanizmami działania, farmakokinetyką, profilem bezpieczeństwa, szybkością dochodzenia do dawek skutecznych, potencjałem do wchodzenia w interakcje i wielu innymi czynnikami, które są brane przy podejmowaniu decyzji na temat leczenia. „	„Polskie Towarzystwo Epileptologii rekomenduje jako leki przeciwpadaczkowe III rzutu w terapii napadów ogniskowych u osób dorosłych: lakozamid, retygabinę, octan eslikarbazepiny, pregabalinę, tiagabinę, rufinamid, wigabatrynę, zonisamid, klobazam i klonazepam. Nie można określić, która z tych technologii jest najbardziej rekomendowana. Zależy to od sytuacji klinicznej i indywidualnych cech i potrzeb każdego chorego.”

	„Według obecnego stanu prawnego refundowany jest lek Trobalt”, „ale według informacji o działaniach ubocznych, jego stosowanie jest znacznie ograniczone”.	„Dotyczyć może leku Trobalt. W indywidualnych sytuacjach może być stosowana terapia wieloma lekami jednocześnie, w szczególności trudnych do leczenia postaciach padaczki lekoopornej może być w ostateczności stosowany zabieg neurochirurgiczny – terapia VNS. /vagus nerve stimulation/.”	„Obecnie refundowany w podanym wskazaniu jest lek Trobalt.”	„Oceniając stan prawny w zakresie dostępu do skutecznego leku przeciwpadaczkowego należy z całą odpowiedzialnością uznać, że takiego obecnie leku w III rzucie leczenia padaczki nie ma – odnośnie leku Trobalt podałem swoją opinię „obok. „Najskuteczniejszą formą dostępu pacjenta do leku jest jego refundacja. Środowisko chorych na padaczkę w Polsce należy do jednego z najuboższych grup społecznych – temat niechętnie podejmowany przez urzędników oraz polityków”.	„Nie są mi znane wytyczne postępowania klinicznego”.
--	--	--	---	--	--

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniach: padaczka oporna na leczenie oraz 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 [Obwieszczenie MZ – 25 października 2013 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Dopłata pacjenta
Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. tw.	100 kaps.	5909990714322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	23,76	25,19	29,45	16,72	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	15,93
	Gabagamma 300, kaps. tw.,	100 kaps.	5909990714452		70,2	74,41	83,06	50,17			36,09
	Gabagamma 400, kaps. tw.,	100 kaps.	5909990714605		86,4	91,58	101,62	66,89			37,93
	Gabapentin Teva, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	5909990338542		82,3	87,24	99,89	99,89			3,56
	Gabapentin Teva, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	5909990338658		113,39	120,19	134,23	133,79			5,18
	Gabapentin Teva, kaps. tw., 100 mg	100 kaps.	5909990339495		21,6	22,9	27,16	16,72			13,64
	Gabapentin Teva, kaps. tw., 400 mg	100 kaps.	5909990339600		53,62	56,84	66,88	66,88			3,2
	Gabapentin Teva, kaps. tw., 300 mg	100 kaps.	5909990339709		39,17	41,52	50,17	50,17			3,2
	Gabatem, kaps. tw., 100 mg	100 kaps.	5909990676088		21,6	22,9	27,16	16,72			13,64
	Gabatem, kaps. tw., 300 mg	100 kaps.	5909990676170		64,8	68,69	77,34	50,17			30,37
	Gabatem, kaps. tw., 400 mg	100 kaps.	5909990676248		83,16	88,15	98,18	66,89			34,49
	Gabatem, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	5909990768035		81	85,86	98,51	98,51			3,56
	Gabatem, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	5909990768059		108	114,48	128,52	128,52			4,74
	Neuran 100, kaps. tw., 100 mg	100 kaps.	5909990651535		21,38	22,66	26,93	16,72			13,41
	Neuran 300, kaps. tw., 300 mg	100 kaps.	5909990651566		39,1	41,45	50,1	50,1			3,2
	Neuran 400, kaps. tw., 400 mg	100 kaps.	5909990651603		52,92	56,1	66,13	66,13			3,2
Neuran 600, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	5909990055081	81	85,86	98,51	98,51	3,56				

	Neuran 800, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	5909990651696		113,4	120,2	134,24	133,79			5,19
	Neurontin 100, kaps. tw., 100 mg	100 kaps.	5909990769216		42,37	44,91	49,17	16,72			35,65
	Neurontin 300, kaps. tw., 300 mg	100 kaps.	5909990769315		89,24	94,59	103,24	50,17			56,27
	Neurontin 400, kaps. tw., 400 mg	100 kaps.	5909990769414		119,88	127,07	137,11	66,89			73,42
	Neurontin 600, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	5909991017422		147,84	156,71	169,36	100,34			72,58
	Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	5909991017521		141,5	149,99	164,03	133,79			34,98
	Symleptic, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	5909990678747		90,48	95,91	108,57	100,34			11,79
	Symleptic, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	5909990678792		126,24	133,81	147,85	133,79			18,8
	Symleptic, kaps. tw., 100 mg	100 kaps.	5909990685554		26	27,56	31,83	16,72			18,31
	Symleptic, kaps. tw., 300 mg	100 kaps.	5909990685561		63,72	67,54	76,19	50,17			29,22
	Symleptic, kaps. tw., 400 mg	100 kaps.	5909990685660		97,84	103,71	113,75	66,89			50,06
	Lamotriginum	Epitrigine 100 Mg, tabl. powl.,	30 tabl.		5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	24,84	26,33			31,91
Epitrigine 25 Mg, tabl. powl.,		30 tabl.	5909990334742	6,21	6,58		8,62	7,18	4,64		
Epitrigine 50 Mg, tabl. powl.,		30 tabl.	5909990334759	12,42	13,17		16,72	14,36	5,56		
Lamilept, tabl. , 100 mg		30 tabl.	5909990038480	19,44	20,61		26,19	26,19	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	przerzutami w obrębie ośrodkowego układu	3,2
Lamilept, tabl. , 50 mg		30 tabl.	5909990038565	9,72	10,3		13,86	13,86			3,2
Lamilept, tabl. , 25 mg		30 tabl.	5909990038701	4,85	5,14		7,18	7,18			3,2
Lamitrin, tabl. , 50 mg		30 tabl.	5909990346219	22,68	24,04		27,6	14,36	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	16,44
Lamitrin, tabl. , 100 mg		30 tabl.	5909990346318	25,92	27,48		33,06	28,72			7,54
Lamitrin, tabl. , 100 mg		60 tabl.	5909990346325	52,92	56,1		64,71	57,44			10,47
Lamitrin, tabl. , 25 mg		30 tabl.	5909990354818	12,96	13,74		15,78	7,18		11,8	
Lamotrix, tabl., 100 mg		90 tabl.	5909990961092	77,76	82,43		93,09	86,16	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		10,13
Lamotrix, tabl. , 25 mg		30 tabl.	5909991006419	8,59	9,11		11,16	7,18			7,18
Lamotrix, tabl. , 50 mg		30 tabl.	5909991006518	17,98	19,06		22,62	14,36			11,46
Lamotrix, tabl. , 100 mg		30 tabl.	5909991006617	25,92	27,48		33,06	28,72	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym	7,54
Plexxo 100, tabl. , 100 mg		30 tabl.	5909990972616	29,75	31,54		37,12	28,72			11,6
Plexxo 25, tabl. , 25 mg		30 tabl.	5909990972418	17,28	18,32		20,36	7,18			16,38
Plexxo 50, tabl. , 50 mg		30 tabl.	5909990972517	21,6	22,9		26,45	14,36	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	przerzutami w obrębie ośrodkowego układu	15,29
Symla 100, tabl. , 100 mg		30 tabl.	5909990045303	19,33	20,49		26,07	26,07			3,2
Symla 25, tabl. , 25 mg		30 tabl.	5909990045280	4,81	5,1		7,14	7,14			3,2
Symla 50, tabl. , 50 mg		30 tabl.	5909990045266	12,31	13,05		16,6	14,36	Padaczka oporna na leczenie	oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	5,44
Trogine, tabl. , 25 mg		30 tabl.	5909990079292	6,21	6,58		8,62	7,18			4,64
Trogine, tabl. , 50 mg		30 tabl.	5909990079339	12,42	13,17		16,72	14,36			5,56
Trogine , tabl. , 100 mg	30 tabl.	5909990079438	23,89	25,32	30,9	28,72		5,38			

	Trogine, tabl. , 200 mg	30 tabl	5909990079483	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	54,62	57,9	66,51	57,44	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	12,27
	Epitrigine 100 Mg, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej,	30 tabl.	5909990334940		24,84	26,33	32,61	31,46		4,35	
	Epitrigine 25 Mg, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej,	30 tabl. (	5909990334933		6,21	6,58	8,97	7,87		4,3	
	Epitrigine 50 Mg, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej,	30 tabl.	5909990334957		12,42	13,17	17,18	15,73		4,65	
	Lameptil S, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 0,025 g	30 tabl.	5909990224661		8,37	8,87	11,26	7,87		6,59	
	Lameptil S, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 0,1 g	30 tabl.	5909990225149		23,76	25,19	31,46	31,46	3,2		
	Lameptil S, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 0,05 g	30 tabl.	5909990225170		12,96	13,74	17,76	15,73	5,23		
	Lamitrin S, tabl. do sporz. zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 5 mg	30 tabl.	5909990787111		7,41	7,85	8,36	1,57	8,36		
	Lamitrin S, tabl. do sporz. zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 25 mg	30 tabl.	5909990787210		16,2	17,17	19,56	7,87	14,89		
	Lamitrin S, tabl. do sporz. zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 100 mg	30 tabl.	5909990787319		64,8	68,69	74,97	31,46	46,71		
	Lamozor, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 25 mg	50 szt.	5909990057382		9,89	10,48	14,07	13,11	4,16		
	Lamozor, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 100 mg	50 szt.	5909990057566		39,59	41,97	50,67	50,67	3,2		
Lamozor, tabl. do sporz. zawiesiny doustnej, 50 mg	50 szt.	5909990057597	19,8	20,99	26,64	26,22	3,62				
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990928200	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	14,63	15,51	20,11	20,11	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka		3,2
	Cezarius, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990928224		31,4	33,28	40,43	40,22		3,41	
	Cezarius, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990928231		48,9	51,83	60,98	60,33		3,85	
	Cezarius, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990928248		66,6	70,6	81,3	80,44		4,42	
	Eliptus, tabl. powl., 250 mg	50 szt	5909990935130		16,63	17,63	22,23	20,11		5,32	
	Eliptus, tabl. powl., 250 mg	100 szt	5909990935147		33,26	35,26	42,41	40,22		5,39	
	Eliptus, tabl. powl., 500 mg	50 szt	5909990935161		33,26	35,26	42,41	40,22		5,39	
	Eliptus, tabl. powl., 500 mg	100 szt	5909990935178		66,62	70,62	81,32	80,44		4,44	
	Eliptus, tabl. powl., 750 mg	50 szt	5909990935192		49,9	52,89	62,04	60,33		4,91	
	Eliptus, tabl. powl., 750 mg	100 szt	5909990935208		99,79	105,78	118,93	118,93		5,33	
	Eliptus, tabl. powl., 1000 mg	50 szt	5909990935239		66,53	70,52	81,23	80,44		4,35	
	Eliptus, tabl. powl., 1000 mg	100 szt	5909990935246		133,06	141,04	155,74	155,74		7,11	
	Eprilexan, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909991022235		13,5	14,31	18,91	18,91		3,2	
	Eprilexan, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909991022259		27	28,62	35,77	35,77		3,2	
	Eprilexan, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909991022303		27	28,62	35,77	35,77		3,2	

Epilexan, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909991022334	54	57,24	67,94	67,94		3,56	
Epilexan, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909991022389	40,5	42,93	52,08	52,08		3,2	
Epilexan, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5909991022426	81	85,86	99,01	99,01		5,33	
Epilexan, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909991022471	54	57,24	67,94	67,94		3,56	
Epilexan, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909991022495	108	114,48	129,18	129,18		7,11	
Keppra , tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990006649	162	171,72	180,87	60,33	Padaczka oporna na leczenie	123,74	
Keppra , tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5909990006670	324	343,44	356,59	120,66		241,26	
Keppra , tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990901111	52,92	56,1	60,7	20,11		43,79	
Keppra , tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990901128	108	114,48	121,63	40,22		84,61	
Keppra , tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990901210	108	114,48	121,63	40,22		84,61	
Keppra , tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990901227	216	228,96	239,66	80,44		162,78	
Keppra , tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990901319	216	228,96	239,66	80,44		162,78	
Keppra , tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990901326	432	457,92	472,62	160,88		318,85	
Levebon, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990989058	14,58	15,45	20,06	20,06		Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	3,2
Levebon, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990989379	29,16	30,91	38,06	38,06			3,2
Levebon, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990989805	58,32	61,82	72,52	72,52			3,56
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990900695	15,94	16,9	21,5	20,11			4,59
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990900701	32,22	34,15	41,3	40,22			4,28
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990900725	32,22	34,15	41,3	40,22	4,28		
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990900732	66,6	70,6	81,3	80,44	4,42		
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990900749	49,14	52,09	61,24	60,33	4,11		
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5909990900756	103,24	109,43	122,58	120,66	7,25		
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990900763	66,6	70,6	81,3	80,44	4,42		
Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990900770	140,34	148,76	163,46	160,88	9,69		
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990949281	14,58	15,45	20,06	20,06	3,2		
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990949304	31,1	32,97	40,13	40,13	3,2		
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990949359	48,22	51,11	60,26	60,26	3,2		
Levetiracetam Apotex, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990949373	65,77	69,72	80,43	80,43	3,56		
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990956180	16,42	17,41	22,01	20,11	5,1		
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990956197	30,24	32,05	39,21	39,21	3,2		
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990956203	45,36	48,08	57,23	57,23	3,2		
Levetiracetam Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990956258	60,48	64,11	74,81	74,81	3,56		
Levetiracetam GSK, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990945139	28,13	29,82	34,42	20,11	17,51		
Levetiracetam GSK, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990945221	56,88	60,29	67,44	40,22	30,42		

Levetiracetam GSK, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990945306	85,59	90,73	99,88	60,33			42,75
Levetiracetam GSK, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990945405	114,29	121,15	131,86	80,44			54,98
Levetiracetam Orion, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990946440	16,31	17,29	21,89	20,11			4,98
Levetiracetam Orion, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990946471	32,62	34,58	41,73	40,22			4,71
Levetiracetam Orion, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	5909990946495	65,23	69,14	79,85	79,85			3,56
Levetiracetam Orion, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990946501	49,95	52,95	62,11	60,33			4,98
Levetiracetam Orion, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990946556	65,23	69,14	79,85	79,85			3,56
Levetiracetam Orion, tabl. powl., 1000 mg	100 szt.	5909990946570	131,76	139,67	154,37	154,37			7,11
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990966738	14,67	15,55	20,15	20,11			3,24
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990966899	29,34	31,1	38,26	38,26			3,2
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990966929	58,68	62,2	72,9	72,9			3,56
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990967063	44,01	46,65	55,8	55,8			3,2
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990967247	58,68	62,2	72,9	72,9			3,56
Levetiracetam PharmaSwiss, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990967261	117,36	124,4	139,11	139,11			7,11
Levetiracetam STADA, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990944378	43,79	46,42	55,57	55,57			3,2
Levetiracetam STADA, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990944408	58,43	61,94	72,64	72,64			3,56
Levetiracetam STADA, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990948277	14,47	15,34	19,94	19,94			3,2
Levetiracetam STADA, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990948284	29,16	30,91	38,06	38,06			3,2
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990879076	15,84	16,79	21,4	20,11			4,49
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	5909990879106	32,22	34,15	41,3	40,22			4,28
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990879168	32,22	34,15	41,3	40,22			4,28
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990879199	66,6	70,6	81,3	80,44	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	4,42
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	5909990879250	49,14	52,09	61,24	60,33			4,11
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	5909990879281	103,24	109,43	122,58	120,66			7,25
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	5909990879342	66,6	70,6	81,3	80,44			4,42
Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	5909990879373	140,34	148,76	163,46	160,88			9,69
Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990968825	30,24	32,05	39,21	39,21			3,2
Levetiracetam Zdrovit, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990968824	60,48	64,11	74,81	74,81			3,56
Symetra, tabl. powl., 250 mg	50 szt.	5909990973361	15,77	16,72	21,32	20,11			4,41
Symetra, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990973446	32,18	34,11	41,26	40,22			4,24
Symetra, tabl. powl., 750 mg	50 szt.	5909990973583	49,03	51,97	61,12	60,33			3,99
Symetra, tabl. powl., 1000 mg	50 szt.	5909990973682	66,53	70,52	81,23	80,44			4,35
Trund, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	5909990925858	15,84	16,79	21,4	20,11			4,49
Trund, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990925872	32,22	34,15	41,3	40,22			4,28



	Trund, tabl. powł., 500 mg	100 tabl.	5909990925889		66,64	70,64	81,35	80,44			4,47
	Trund, tabl. powł., 750 mg	50 tabl.	5909990925926		49,14	52,09	61,24	60,33			4,11
	Trund, tabl. powł., 1000 mg	50 tabl.	5909990925940		66,64	70,64	81,35	80,44			4,47
	Trund, tabl. powł., 1000 mg	100 tabl.	5909990925957		140,34	148,76	163,46	160,88			9,69
	Vetira, tabl. powł., 250 mg	50 tabl.	5909990935956		18,46	19,57	24,17	20,11			7,26
	Vetira, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990936052		35,25	37,37	44,52	40,22			7,5
	Vetira, tabl. powł., 750 mg	50 tabl.	5909990936151		52,57	55,72	64,87	60,33			7,74
	Vetira, tabl. powł., 1000 mg	50 tabl.	5909990936250		66,6	70,6	81,3	80,44			4,42
	Cezarius, roztwór doustny , 100 mg/ml	300 ml	5909990928149	82,08	87	99,63	95,05	7,78			
	Kepra , roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	300 ml	5909990006755	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	129,6	137,38	150	95,05	Padaczka oporna na leczenie	Napady miokloniczne w padaczce opornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	58,15
	Trund, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	300 ml	5909990925841		77,76	82,43	95,05	95,05			3,2
	Vetira, roztwór doustny , 100 mg/ml	300 ml	5909990935901		80,46	85,29	97,91	95,05	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	6,06	
	Kepra , koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990610891	166.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego - lewetiracetam	595,03	630,73	659	659	Padaczka oporna na leczenie	Napady miokloniczne w padaczce opornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	3,2
	Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powł., 150 mg	50 tabl.	5909990048809	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	24,9	26,39	33,36	33,36	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia
Karbagen, tabl. powł., 300 mg		50 tabl.	5909990048823	49,68		52,66	63,11	63,11	3,2		
Karbagen, tabl. powł., 600 mg		50 tabl.	5909990048854	98,28		104,18	118,63	118,63	3,2		
Trileptal, tabl. , 150 mg		50 tabl.	5909990825516	29,8		31,59	38,55	33,38	8,37		
Trileptal, tabl. , 300 mg		50 tabl.	5909990825615	57,24		60,67	71,13	66,76	7,57		
Trileptal, tabl. , 600 mg		50 tabl.	5909990825714	112,32		119,06	133,51	133,51	3,2		
Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml		250 ml	5909990747115	160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne	86,63	91,83	104,92	104,92	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	3,2
Gabitril, tabl. powł., 5 mg	50 tabl.	5909990058822	162.3, Leki	79,03	83,77	96,45	96,45	Padaczka oporna na	Lekooporne napady	3,2	

	Gabitril, tabl. powl., 10 mg	50 tabl.	5909990058839	przeciwpadaczko we do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	163,57	173,38	190,07	190,07	leczenie	padaczkowe - do 12 roku życia	3,2
	Gabitril, tabl. powl., 15 mg	50 tabl.	5909990058846		248,35	263,25	282,03	282,03			3,2
Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990017652	164.0. Leki przeciwpadaczko we do stosowania doustnego - topiramat	10,63	11,27	14,2	9,91	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	7,49
	Epiramat, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990017669		18,14	19,23	23,96	19,82			7,34
	Epiramat, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990017676		32,26	34,2	41,55	39,64			5,11
	Epiramat, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990017751		60,45	64,08	75,03	75,03			3,2
	Epitoram, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990649556		7,99	8,47	11,39	9,91			4,68
	Epitoram, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990649570		15,98	16,94	21,67	19,82			5,05
	Epitoram, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990649594		30,46	32,29	39,64	39,64			3,2
	Epitoram, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990649617		60,99	64,65	75,61	75,61			3,2
	Erudan, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990644117		9,14	9,69	12,61	9,91			5,9
	Erudan, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990644148		17,45	18,5	23,23	19,82			6,61
	Erudan, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990644155		35,19	37,3	44,65	39,64			8,21
	Erudan, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990644162		72	76,32	87,28	79,28			11,2
	Etopro, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990061464		83,16	88,15	99,11	79,28			23,03
	Etopro, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990061471		22,68	24,04	28,77	19,82			12,15
	Etopro, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990061488		11,34	12,02	14,94	9,91			8,23
	Etopro, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990061495		44,28	46,94	54,28	39,64			17,84
	Oritop, tabl. powl., 25 mg	60szt.	5909990715084		16,2	17,17	22,13	21,24			4,09
	Oritop, tabl. powl., 50 mg	60szt.	5909990715145		30,24	32,05	39,74	39,74			3,2
	Oritop, tabl. powl., 100 mg	60szt.	5909990715169		56,7	60,1	71,52	71,52			3,2
	Symtopiram, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990644056		60,45	64,08	75,03	75,03			3,2
	Symtopiram, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990644070		32,26	34,2	41,55	39,64			5,11
	Symtopiram, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990644094		18,14	19,23	23,96	19,82			7,34
	Symtopiram, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990644124		10,63	11,27	14,2	9,91			7,49
	Topamax, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990758814		11,72	12,42	15,34	9,91			8,63
	Topamax, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990758913		23,44	24,85	29,58	19,82			12,96
	Topamax, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990759019		46,87	49,68	57,02	39,64			20,58
Topamax, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990759118	93,64	99,26	110,22	79,28	34,14				
Topamax, kaps., 15 mg	60 kaps	5909990861514	15,67	16,61	20,19	12,74	10,65				
Topamax, kaps., 25 mg	60 kaps	5909990861613	26,13	27,7	32,66	21,24	14,62				



	Topigen, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990743377		10,63	11,27	14,2	9,91			7,49
	Topigen, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990743384		18,14	19,23	23,96	19,82			7,34
	Topigen, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990743391		32,26	34,2	41,55	39,64			5,11
	Topigen, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990743407		60,45	64,08	75,03	75,03			3,2
	Topimatil, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990676545		12,85	13,62	16,54	9,91			9,83
	Topimatil, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990676552		23,54	24,95	29,68	19,82			13,06
	Topimatil, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990676569		43,18	45,77	53,11	39,64			16,67
	Topimatil, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990676576		80,46	85,29	96,25	79,28			20,17
	Topiramate Bluefish, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990779925		6,43	6,82	9,74	9,74	Padaczka oporna na leczenie		3,2
	Topiramate Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990779970		12,91	13,68	18,41	18,41		3,2	
	Topiramate Bluefish, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990780068		25,87	27,42	34,77	34,77		3,2	
	Topiramate Bluefish, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	5909990780136		51,79	54,9	65,85	65,85		3,2	
	Topiran, tabl. powl., 25 mg	60 tabl.	5909990744978		12,96	13,74	18,7	18,7	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	3,2
	Topiran, tabl. powl., 50 mg	60 tabl.	5909990744985		25,92	27,48	35,17	35,17			3,2
	Topiran, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5909990744992		51,84	54,95	66,37	66,37			3,2
	Topiran, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	5909990745005		103,68	109,9	125,32	125,32			4,27
	Topiran, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990763344		51,84	54,95	66,37	66,37			3,2
	Topiran, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	5909990763351		12,96	13,74	18,7	18,7			3,2
	Topiran, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	5909990763368		25,92	27,48	35,17	35,17			3,2
	Topiran, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990763375		6,48	6,87	9,96	9,96			3,2
	Toramat, tabl. , 25 mg	30 tabl.	5909990671472		11,88	12,59	15,69	10,62			8,27
	Toramat, tabl. , 50 mg	30 tabl.	5909990671489		19,44	20,61	25,57	21,24			7,53
	Toramat, tabl. , 100 mg	30 tabl.	5909990671496		34,56	36,63	44,32	42,47	5,05		
	Toramat, tabl. , 200 mg	30 tabl.	5909990671502		64,8	68,69	80,11	80,11	3,2		
Vigabatrinum	Sabril, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909990312818	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne	221,4	234,68	253,05	253,05	Padaczka oporna na leczenie		3,2
	Sabril, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	5909997198040		203,04	215,22	233,59	233,59			3,2
	Sabril, tabl. powl., 500 mg	100 szt.	5909997215129	183,6	194,62	212,98	212,98	3,2			
	Sabril, granulata do sporz. roztworu doustnego, 500 mg	50 sasz.	5909990832712	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna -	120,96	128,22	143,13	143,13			3,2

				plynne postacie farmaceutyczne							
Retygabinum	Trobalt, tabl. powl., 50 mg	21 tabl.	5909990852222	243.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - retygabina	15,72	16,66	21,50	19,45	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		5,25
	Trobalt, tabl. powl., 50 mg	84 tabl.	5909990852239		62,86	66,63	77,79	77,79			3,20
	Trobalt, tabl. powl., 100 mg	84 tabl.	5909990852598		125,76	133,31	148,48	148,48			3,20
	Trobalt, tabl. powl., 200 mg	84 tabl.	5909990852628		251,47	266,56	285,72	285,72			3,20
	Trobalt, tabl. powl., 300 mg	84 tabl.	5909990852642		377,22	399,85	422,34	422,34			3,20
	Trobalt, tabl. powl., 400 mg	84 tabl.	5909990852666		502,93	533,11	558,93	558,93			3,98
	Trobalt, tabl. powl., 21 tabl. po 50mg + 42 tabl po 100mg	63 tabl.	5909990852680		78,62	83,34	96,01	96,01			3,20

Obecnie w Polsce finansowanych przez NFZ jest w leczeniu padaczki lekoopornej 8 substancji czynnych: lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, topiramát, wigabatryna, retygabina (III linia). Jedyńm lekiem refundowanym w podobnym 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 do wnioskowanego jest Trobalt (retygabina).

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

Jako komparator dla lakozamidu w populacji chorych w wieku  $\geq 16$  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) w analizie wnioskodawcy wskazano retygabineę. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 10.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [opracowanie własne]**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
retygabina (Trobalt, Glaxo Group Ltd.)	Rekomendowana przez wytyczne PTE 2011, NICE 2012, DGN 2012 Lek refundowany w populacji docelowej	Komparator dobrany prawidłowo

Proponowany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zgodność odpowiedzi (stanowiska) ekspertów potwierdzają wnioski z przeglądu wytycznych. Wybrany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną tj. wnioskodawca wybrał interwencję, która może zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpiona przez wnioskowaną technologię.

W opinii ekspertów, poprzez wnioskowaną technologię mogą zostać zastąpione inne leki, których działanie oparte jest o odmienny mechanizm działania takie jak retygabina, polipragmazja (terapia wielolekowa), oraz niektóre interwencje neurochirurgiczne (stymulacja nerwu błędnego).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W poniższej tabeli, zamieszczono informacje z odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo lakozamidu w leczeniu chorych w wieku  $\geq 16$  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), w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2008 - 2013, w języku polskim lub angielskim w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library.

Nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną i/lub bezpieczeństwo lekozamidu w padaczkę lekoopornej z napadami częściowymi [na podstawie AKW oraz publikacji źródłowych]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Sawh 2013*</b>  <u>Źródła finansowania:</u> brak finansowania	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa lekozamidu, redukcji czasu hospitalizacji, wpływu na jakość życia w porównaniu do innych terapii przeciwpadaczkowych w populacji dorosłych z napadami częściowymi uogólnionymi <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline (1946–Week 4, 2012), EMBASE (1980–Week 3, 2012), CENTRAL (Issue 1 of 12, January 2012).	<b>Populacja:</b> dorośli z napadami częściowymi uogólnionymi <b>Interwencja:</b> lekozamid <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano <b>Punkty końcowe:</b> – zmiana częstości występowania napadów w przeliczeniu na 28 dni – 50% wskaźnik odpowiedzi – działania niepożądane <b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją <b>Inne:</b> tylko pełne teksty publikacji	<b>Włączone badania:</b> 3 badania RCT Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Menachem 2007 <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Częstość występowania działań niepożądanych (ataksja, zawroty głowy, zmęczenie, mdłości) była większa w grupie lekozamidu. Lakoamid jako terapia wspomagająca u pacjentów z napadami częściowymi uogólnionymi podnosi 50% wskaźnik odpowiedzi w porównaniu do placebo, ale przy jednoczesnym częstszym występowaniu działań niepożądanych.
<b>Zaccara 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u> Autorzy nie korzystali ze wsparcia finansowego	<b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa i tolerancji lekozamidu stosowanego w różnych schorzeniach <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (PubMed) i Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do maja 2011 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień, Internet, rejestr badań klinicznych <i>The National Institutes of Health</i> (www.clinicaltrials.gov) oraz baza wyników badań klinicznych <i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i> (PhRMA)	<b>Populacja:</b> chorzy leczeni za pomocą lekozamidu w różnych wskazaniach <b>Interwencja:</b> lekozamid <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano <b>Punkty końcowe:</b> zdarzenia niepożądane <b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją <b>Inne:</b> tylko pełne teksty publikacji	<b>Włączone badania:</b> 10 badań RCT w tym 3 dotyczące padaczki lekoopornej [Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Menachem 2007], pozostałe badania dotyczyły innych wskazań <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Na 21 zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych, 11 istotnie związanych było ze stosowaniem lekozamidu, z czego żadne nie było rozpatrywane jako ciężkie ZN. Liczba ZN związanych ze stosowaniem lekozamidu rosła wraz ze wzrostem dawki leku. Również liczba chorych, którzy nie ukończyli badania rosła wraz ze wzrostem dawki leku. Zdarzenia niepożądane częściej występowały w przypadku padaczki lekoopornej, niż w przypadku pozostałych schorzeń leczonych za pomocą lekozamidu.
<b>Gao 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u> nie zgłoszono konfliktu interesów	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LPP nowej generacji: esli karbazepiny, retygabiny, karisbamatu, lekozamidu, briwaracetamu i perampanelu w leczeniu wspomagającym u dorosłych z napadami częściowymi <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> EMBASE, MEDLINE, <i>Cochrane</i> z datą odcięcia do 30 stycznia 2012 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień	<b>Populacja:</b> dorośli chorzy z lekooporną padaczką ogniskową <b>Interwencja:</b> esli karbazepina, retygabina, karisbamat, lekozamid, briwaracetam i perampanel jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano <b>Punkty końcowe:</b> - ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych - 100% redukcja częstości napadów padaczkowych - wycofanie z leczenia - zdarzenia niepożądane <b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepione,	<b>Włączone badania:</b> 15 badań RCT, w tym 3 badania RCT dla lekozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, które były przedmiotem analizy wnioskodawcy <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50% redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych była istotnie statystycznie większa w przypadku stosowania wszystkich analizowanych LPP w porównaniu do placebo.</li> <li>• Wyniki dla lekozamidu w odniesieniu do 50% i 100% redukcji częstości napadów padaczkowych, wycofania z leczenia i częstości występowania zdarzeń niepożądanych były porównywalne z wynikami dla pozostałych analizowanych LPP łącznie, podobnie jak dla retygabiny w porównaniu do pozostałych LPP łącznie.</li> </ul> Sumaryczna analiza OR sugeruje, iż nowe LPP mogą być skuteczniejsze niż placebo, posiadając jednocześnie mniej korzystny profil bezpieczeństwa. Porównania pośrednie sugerują, iż briwaracetam, a następnie retygabina/ezogabina mogą być skuteczniejsze niż pozostałe nowe LPP, co powinno być potwierdzone przez badania kliniczne.

		kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją <b>Inne:</b> tylko pełne teksty publikacji anglojęzycznych	
<b>Bodalia 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LPP, w tym lakozamidu, w leczeniu padaczki lekoopornej <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> CENTRAL (Cochrane Library 2009, issue 2), w tym rejestr <i>Epilepsy Group</i> , MEDLINE (1950 - marzec 2009), EMBASE (1980 - marzec 2009) oraz <i>Current Contents Connect</i> (1998 - marzec 2009); dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień	<b>Populacja:</b> chorzy z lekooporną padaczką ogniskową <b>Interwencja:</b> acetazolamid, karbamazepina, klobazam, klonazepam, etosuksymid, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, prymidon, walproinian sodu, tiagabina, topiramata, kwas walproinowy, wigabatryna, zonisamid <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano <b>Punkty końcowe:</b> - $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych - wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem <b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją <b>Inne:</b> min. czas trwania badania – 8 tyg.	<b>Włączone badania:</b> 42 badania RCT (11 LPP, 8546 pacjentów), w tym 2 z udziałem lakozamidu (Halasz 2009 i Ben-Menachem 2007) <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Wszystkie analizowane LPP istotnie statystycznie częściej powodowały $\geq 50\%$ redukcję częstości występowania napadów padaczkowych, były też związane z istotnie statystycznie większą częstością wycofania z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Spośród szeregu leków zarejestrowanych w leczeniu padaczki opornej sól sodowa kwasu walproinowego, lewetyracetam i gabapentyna wykazały najlepszy stosunek skuteczności do tolerancji.
<b>Martyn-St James 2012</b>  <u>Źródła finansowania:</u> GSK	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania retygabiny w porównaniu do innych LPP, w tym lakozamidu <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE - 1950–2010/June week 3), EMBASE - 1980–2010/week 25), <i>Cochrane Library</i> (2010 Issue 6/2), <i>Science Citation Index</i> (1899–2010/June 26th), <i>Conference Proceedings Citation Index – Science</i> (1990–2010/June 26th); dodatkowo przeszukiwano: <i>National Guidelines Clearinghouse</i> , <i>National Library of Guidelines</i> , <i>National Horizon Scanning Centre</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> , <i>Current Controlled Trials Register</i> , <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> , <i>TRIP Database</i> , <i>OALster</i> , <i>EMA</i> , <i>FDA</i> z datą odcięcia do 28.06.2010 r.	<b>Populacja:</b> chorzy z lekooporną padaczką ogniskową <b>Interwencja:</b> retygabina <b>Komparatory:</b> octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid <b>Punkty końcowe:</b> - $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów padaczkowych - 100% redukcja częstości napadów padaczkowych - wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z jakiegokolwiek powodu - zdarzenia niepożądane <b>Metodyka:</b> badania RCT <b>Inne:</b> dowolny język publikacji, abstrakty jak i pełne teksty	<b>Włączone badania:</b> 20 badań RCT, w tym 3 z udziałem retygabiny i 3 z udziałem lakozamidu, będące przedmiotem analizy wnioskodawcy <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Porównanie pośrednie wykazało, że retygabina powoduje 50% i 100% redukcję częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a podtrzymującą z porównywalną skutecznością jak lakozamid. Wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofanie z leczenia z jakiegokolwiek powodu, ataksja, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zmęczenie, nudności i senność występowały z porównywalną częstością w grupie retygabiny i lakozamidu. Wyniki wskazują, iż stosunek ryzyka do korzyści stosowania retygabiny i pozostałych leków jest podobny.
<b>Piedad 2012</b>  <u>Źródła finansowania:</u> brak finansowania.	<b>Cel:</b> zbadanie korzystnego i niepożądanego efektu psychotropowego LPP, w tym lakozamidu, u chorych z padaczką <b>Synteza wyników:</b> jakościowa	<b>Populacja:</b> chorzy z padaczką <b>Interwencja:</b> różne LPP, w tym lakozamid <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano	<b>Włączone badania:</b> 77 publikacji, w tym 3 badania z udziałem lakozamidu (Ben-Menachem 2001, Biton 2008, Halasz 2009) <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> uznano, że lakozamid ma korzystny profil psychotropowy, gdyż jedynie w dwóch badaniach wykazano, że stosowanie



Honoraria dla FB** od różnych firm farmaceutycznych	<b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> EMBASE, MEDLINE oraz PsycINFO z datą odcięcia do listopada 2011 r.	<b>Punkty końcowe:</b> efekty psychotropowe <b>Metodyka:</b> badania RCT lub metaanalizy, badania kliniczne przeprowadzone u ludzi <b>Inne:</b> tylko publikacje anglojęzyczne	lakozamidu związane jest z występowaniem 1 efektu psychotropowego - senności (Ben-Manachem 2001 i Biton 2008), natomiast w oparciu o wyniki badania Halasz 2009 można stwierdzić, że stosowanie lakozamidu nie jest związane z występowaniem żadnych efektów psychotropowych.
<b>Beyenburg 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> Honoraria (wykłady i/lub konsultant) dla SB: Merck Serono, Eisai i UCB Pharma oraz DS: UCB Pharma, Sun Pharma i Johnson & Johnson KS: GlaxoSmithKline	<b>Cel:</b> ocena skuteczności LPP nowej generacji nieindukujących enzymów (w tym lakoamid i retygabina) w porównaniu do LPP indukujących enzymy w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, MEDLINE, EMBASE, <i>Index Medicus</i> oraz <i>Cochrane</i> z datą odcięcia do maja 2011 r.	<b>Populacja:</b> chorzy z lekooporną padaczką ogniskową <b>Interwencja:</b> LPP indukujące i nieindukujące enzymy (w tym lakoamid i retygabina) <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano <b>Punkty końcowe:</b> - ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych - 100% redukcja częstości napadów padaczkowych <b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepione kontrolowane placebo badania z randomizacją <b>Inne:</b> populacja pacjentów w badaniu min. 20	<b>Włączone badania:</b> 37 publikacji (9860 pacjentów), w tym 3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, będące przedmiotem niniejszej analizy <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Wykazano, że LPP nieindukujące enzymów mają porównywalną skuteczność w odniesieniu do 50% i 100% redukcji częstości napadów padaczkowych, co LPP indukujące enzymy. Biorąc pod uwagę niekorzystny efekt wynikający z indukcji enzymów, autorzy przeglądu stwierdzili, że LPP nowej generacji nieindukujące enzymów stanowią wartościową alternatywę dla LPP indukujących enzymy.
<b>Ryvlin 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> Brak  <u>Konflikt interesów:</u> Honoraria (konsultant/wykłady) dla PR: Pfizer, GlaxoSmithKline, UCB Pharma, Eisai i BIAL. Honoraria (wykłady) dla SR: Pfizer, UCB Pharma.	<b>Cel:</b> oszacowanie ryzyka wystąpienia nagłego nieoczekiwanego zgonu chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i> , SUDEP) podczas stosowania terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE i <i>Cochrane Library</i> 01.01.1960 r. – 31.12.2010 r.; dodatkowo przeszukiwano rejestry ISRCTN, <i>meta-Register of Controlled Trials</i> , ClinicalTrials.gov, <i>Cochrane meta-analyses of AEDs</i> oraz referencje odnalezionych doniesień	<b>Populacja:</b> chorzy z padaczką lekooporną <b>Interwencja:</b> leki stosowane w terapii wspomagającej w leczeniu padaczki, w tym lakoamid <b>Komparatory:</b> nie zdefiniowano <b>Punkty końcowe:</b> SUDEP <b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania kliniczne z randomizacją <b>Inne:</b> nie zdefiniowano	<b>Włączone badania:</b> 112 badań RCT, w tym 3 badania RCT z udziałem lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Na podstawie 112 badań włączonych do analizy (3 badania RCT z udziałem lakozamidu, będące przedmiotem niniejszej analizy) zidentyfikowano 33 zgony, z czego 20 rozpatrywano jako SUDEP (odnotowano brak zgonów, w tym SUDEP w badaniach z lakoamidem). SUDEP oraz zgony z jakiegokolwiek powodu występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo w porównaniu do LPP. Wykazano, że stosowanie LPP w terapii wspomagającej leczenia padaczki lekoopornej powoduje ponad 7-krotną redukcję ryzyka wystąpienia SUDEP w porównaniu do placebo.
<b>Costa 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> Projekt akademicki, niefinansowany z rządowych / pozarządowych źródeł	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LPP nowej generacji stosowanych w lekoopornej padaczce ogniskowej <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE (1966 – październik 2009) i <i>Cochrane Library</i> (Issue 3, 2009); dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień	<b>Populacja:</b> chorzy z lekooporną padaczką ogniskową <b>Interwencja:</b> eskarbazepina, lamotrygina, topiramet, gabapentyna, pregabalina, lewetyracetam, tiagabina, zonisamid, eslikarbazepina, lakoamid <b>Komparatory:</b> placebo lub inny LPP <b>Punkty końcowe:</b> - ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych - 100% redukcja częstości napadów padaczkowych	<b>Włączone badania:</b> 70 badań RCT, w tym 3 badania RCT dla lakozamidu, będące przedmiotem analizy wnioskodawcy <b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> w grupie lakozamidu istotnie statystycznie częściej uzyskiwano ≥50% redukcję napadów padaczkowych częściowych oraz obserwowano wycofanie z leczenia w porównaniu do placebo. Lakoamid jest istotnie statystycznie mniej skuteczny pod względem ≥50% redukcji napadów padaczkowych częściowych w porównaniu do pozostałych analizowanych LPP łącznie. Wykazane różnice w skuteczności, są na tyle niewielkie, iż trudno stwierdzić jednoznacznie o przewadze któregośkolwiek leku na pozostałymi.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- wycofanie z leczenia z jakiegokolwiek powodu</li> <li>- wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepienie badania z randomizacją</p> <p><b>Inne:</b> populacja pacjentów w badaniu min. 10 na grupę</p>	
<p><b>Craig 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Przegląd wykonany w ramach programu NIH HTA Programme (nr projektu 10/51/01)</p>	<p><b>Cel:</b> ocena retygabiny w ramach wskazań rejestracyjnych w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów opornych na leczenie z napadami padaczkowymi o początku częściowym z i bez wtórnego uogólnienia</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane Library, Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, National Guidelines Clearinghouse, National Library of Guidelines, National Horizon Scanning Centre, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform, TRIP Database, OAlster, EMA, FDA; nie podano daty odcięcia</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z padaczką lekooporną ogniskową</p> <p><b>Interwencja:</b> retygabina</p> <p><b>Komparatory:</b> octan eslikarbazepiny, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥50% i 100% redukcja częstości napadów padaczkowych</li> <li>- procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni</li> <li>- procent dni wolnych od napadów</li> <li>- jakość życia</li> <li>- wycofanie z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT oraz przedłużone obserwacje badań dla retygabiny</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 20 badań RCT (w tym 3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny, będące przedmiotem analizy wnioskodawcy) oraz 3 otwarte przedłużone obserwacje badań RCT dla retygabiny</p> <p><b>Kluczowe wyniki i wnioski:</b> Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego uznano, że wyniki kliniczne dla retygabiny są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi podczas leczenia wybranymi komparatorami, w tym lakozamidem.</p>
<p><b>Beyenburg 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy przyjmowali honoraria od firm: Glaxo-SmithKline, Pfizer, and UCB Pharma, Wyeth, Cyberonics i Johnson &amp; Johnson.</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed, MEDLINE, EMBASE, <i>Index Medicus</i>, <i>Cochrane</i> z datą odcięcia do grudnia 2008 r.; dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z padaczką lekooporną</p> <p><b>Interwencja:</b> eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lewetyracetam, losigamon, lamotrygina, okskarbazepina, pregabalina, retigabina, rufinamid, tiagabina, topiramate, wigabatryna, zonisamid</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych</li> <li>- 100% redukcja częstości napadów padaczkowych</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją</p> <p><b>Inne:</b> populacja pacjentów w badaniu min. 20</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 54 badania kliniczne (55 publikacji), w tym 1 badanie RCT dla lakozamidu, będące przedmiotem analizy wnioskodawcy (Ben-Menachem 2007)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Do badania włączono jedno badanie oceniające skuteczność lakozamidu (Ben-Menachem 2007), w którym wykazano, że w grupie pacjentów leczonych lakozamidem co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonych placebo. Wynik dla 100% redukcji częstości napadów padaczkowych w tym badaniu był nieistotny statystycznie. W publikacji nie uwzględniono danych nieopublikowanych oraz w trakcie publikacji, stąd przegląd systematyczny nie uwzględnił 2 kolejnych badań RCT, w których oceniano lakozamid.</p> <p>Autorzy wnioskują, iż skuteczność nowych LPP skorygowana placebo w terapii wspomagającej jest niska</p>

\*publikacja wskazana przez eksperta klinicznego

\*\* skróty w kolumnie „Badanie” stanowią inicjały autorów publikacji.

Najważniejsze wnioski z najbardziej wiarygodnych, aktualnych i niezależnych przeglądów systematycznych:

- nowe LPP mogą być skuteczniejsze niż placebo; porównania pośrednie sugerują, iż briwaracetam, oraz retygabina/ezogabina mogą być skuteczniejsze niż pozostałe nowe LPP (Gao 2013).
- wykazane różnice w skuteczności, są na tyle niewielkie, iż trudno stwierdzić jednoznacznie o przewadze któregośkolwiek leku na pozostałymi (Costa 2011).
- wyniki kliniczne dla retygabiny są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi podczas leczenia wybranymi komparatorami, w tym lakozamidem (Craig 2011).

We wszystkich ww przeglądach analizowano wyniki tych samych badań, które włączono do analizy wnioskodawcy.

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

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy była 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) w porównaniu z retygabiną (Trobal). Ze względu na brak danych w tak ściśle określonej populacji chorych, wnioskodawca przeprowadził porównanie lakozamidu z retygabiną u chorych z lekooporną padaczką ogniskową z niekontrolowanymi napadami padaczkowymi częściowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, dodatkowo stosujący od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych wraz z lakozamidem i retygabiną.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był zgodny z polskimi wytycznymi HTA oraz adekwatny do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (Pubmed, Embase, Cochrane Library) i przeszukane serwisy internetowe, czasowy zakres wyszukiwania (data odcięcia – 05.06.2013 r.) i inne zastosowane filtry (typy publikacji). Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. Strategia wyszukiwania wnioskodawcy nie była nastawiona na zidentyfikowanie badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie własne, przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Agencja nie zidentyfikowała publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu i retygabiny do analizy włączono badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez placebo (tj. kontynuację dotychczasowej terapii).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"><li>• chorzy w wieku <math>\geq 16</math> lat, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi (w przypadku lakozamidu)</li><li>• chorzy wieku <math>\geq 18</math> lat, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi (w przypadku retygabiny)</li></ul>	Nie zastosowano	Odnosnie lakozamidu kryterium zgodne z populacją określoną we wniosku refundacyjnym
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lakozamid w podtrzymujących dawkach dobowych zgodnych z ChPL: 200 mg i 400 mg)</li><li>• Retygabina w podtrzymujących dawkach dobowych zgodnych z ChPL: 600 mg i 900 mg i</li></ul>	Nie zastosowano	Badania z retygabiną stanowią tu źródło wyników dla porównania pośredniego



	1 200 mg)		
<b>Komparatory</b>	Aktywne placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia)	Nie zastosowano	Porównywano pośrednio lakozamid z retygabiną poprzez wspólny komparator - aktywne placebo (kontynuacja poprzedniej terapii).
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Ocena skuteczności</b></p> <p><u>pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni*</li> <li>• odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*</li> </ul> <p><u>drugorzędowe punkty końcowe średnia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni*</li> <li>• odsetek chorych z <math>\geq 75\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*</li> <li>• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej</li> <li>• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej</li> <li>• odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 75\%</math> oraz <math>\geq 25\%</math> i <math>&lt; 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych*</li> <li>• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych*</li> </ul> <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>• zdarzenia niepożądane poszczególnych układów</li> <li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li> </ul>	Nie zastosowano	<p>Punkty końcowe: dobrane prawidłowo, zgodne z celem leczenia.</p> <p>Autorzy nie uwzględnili wśród punktów końcowych oceny jakości życia, wynika to z zastosowania różnych kwestionariuszy do oceny jakości życia w badaniach z lakozamidem (QOLIE-31, 31 pytań) i retygabiną (QOLIE-31-P, 38 pytań), wnioskodawca wskazał ten brak jako ograniczenie analizy.</p>
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne z randomizacją i grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie lub pojedynczo ślepej próby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (cross-over),</li> <li>• badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,</li> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>• opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,</li> <li>• brak publikacji pełnotekstowej,</li> <li>• badanie kliniczne na zwierzętach.</li> </ul>	Kryterium dobrane prawidłowo. W zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania lakozamidu można by rozważyć włączenie również badań otwartych (autorzy analizy nie uwzględnili tym samym badania Husain 2012, które jest badaniem otwartym, bez randomizacji, ale stanowi przedłużenie badania RCT Chung 2010, wnioski z tego badania z tego badania zostaną przedstawione w niniejszej analizie weryfikacyjnej w Rozdziale <a href="#">3.3.4.</a> )
<b>Inne kryteria</b>	Nie zastosowano	Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.	Brak uwag

\* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą

Podsumowując informacje zamieszczone w powyższej tabeli należy stwierdzić, iż pytanie kliniczne (PICO) jest adekwatne do przedmiotu wniosku i wynikającego z niego celu analizy, kryteria włączenia nie zostały nadmiernie zawężone albo poszerzone w stosunku do celu przeglądu oraz przedmiotu wniosku. Zastosowane kryteria pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających albo niespełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 3 badania porównujące lakozamid z placebo (Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Menachem 2007) i 3 badania porównujące retygabinę z placebo (French 201, Brodie 2010, Porter 2007).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z ww badań, natomiast badań dokumentujących skuteczność praktyczną nie włączano do analizy (również strategia wyszukiwania nie pozwalała na identyfikację tego typu badań).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Chung 2010</b> (Chung 2010 oraz Clinical Trial Report SP754 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) <u>Źródło finansowania:</u> SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloośrodkowe (72)</li> <li>Kontrolowane</li> <li>Randomizacja</li> <li>Podwójnie zaślepione</li> <li>Równoległe</li> <li>Analiza ITT – tak<sup>#</sup></li> <li>Hipoteza kliniczna<sup>8</sup>: superiority</li> <li>Czas i schemat obserwacji: faza podtrzymująca 12 tyg.</li> </ul>	LCM 400 mg/dzień (2xd), n=204 LCM 600 mg/dzień (2xd), n=97 PLA, n=104	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 16-70 lat</li> <li>osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej</li> <li>występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP</li> <li>wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni</li> <li>pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym niestosujące standardowych metod antykoncepcji</li> <li>pacjenci, którzy przyjmowali lakozamid lub brali udział w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 2 miesięcy</li> <li>pacjenci chronicznie nadużywający a alkoholu lub leków</li> <li>jakiegokolwiek schorzenie natury fizycznej lub psychicznej, które mogłyby zagrozić zdrowiu pacjenta lub wpłynąć na możliwość udziału w badaniu</li> <li>wyniki badania funkcji wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny w osoczu co najmniej 2 razy ponad normę;</li> <li>klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min</li> <li>spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze od 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 75\%</math><sup>®</sup> oraz <math>\geq 25\%</math> i <math>&lt; 50\%</math><sup>®</sup> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej</li> <li>odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>odsetek chorych, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej</li> <li>zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych</li> <li>poprawa kliniczna w skali CGIC</li> <li>poprawa kliniczna w skali PGIC (nie oceniono w badaniu Ben-Menachem 2007)</li> </ul>

			<p>minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę</li> <li>• potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG</li> <li>• wystąpienie kiedykolwiek silnej reakcji anafilaktycznej lub poważnej nieprawidłowości w składzie krwi</li> <li>• napady natury nieepileptycznej lub psychogennej</li> <li>• koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego</li> <li>• odnotowane napady pierwotnie uogólnione</li> <li>• odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>• wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigabatryny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzeczanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie</li> <li>• regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza QO-LIE-31</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Halasz 2009</b> (Halasz 2009 oraz Clinical Trial Report SP755 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) <u>Źródło finansowania:</u> SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Międzynarodowe</li> <li>• Wieloośrodkowe (75)</li> <li>• Kontrolowane</li> <li>• Randomizacja</li> <li>• Podwójnie zaślepione</li> <li>• Równoległe</li> <li>• Analiza ITT – tak#</li> <li>• Hipoteza kliniczna<sup>8</sup>: superiority</li> <li>• Czas i schemat obserwacji: faza podtrzymująca 12 tyg.</li> </ul>	<p>LCM 200 mg/dzień (2xd), n=163 LCM 400 mg/dzień (2xd), n=159 PLA, n=163</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 16-70 lat</li> <li>• osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, w tym uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej</li> <li>• występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP</li> <li>• wystąpienie w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tyg. fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni</li> <li>• pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym niestosujące standardowych metod anty-koncepcji</li> <li>• pacjenci, którzy przyjmowali lakoamid lub brali udział w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 2 miesięcy</li> <li>• pacjenci chronicznie nadużywający alkoholu lub leków</li> <li>• jakiegokolwiek schorzenie natury fizycznej lub psychicznej, które mogłoby zagrozić zdrowiu pacjenta lub wpłynąć na możliwość udziału w badaniu</li> <li>• wyniki badania funkcji wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny w osoczu co najmniej 2 razy ponad normę;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 75\%</math><sup>®</sup> oraz <math>\geq 25\%</math> i <math>&lt; 50\%</math><sup>®</sup> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej</li> <li>• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek chorych, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej</li> <li>• zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min</li> <li>• spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze od 50 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 50 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę (po 3 min w pozycji siedzącej)</li> <li>• częstość akcji serca rejestrowana za pomocą EKG poniżej 50 lub powyżej 110 uderzeń na minutę</li> <li>• potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG</li> <li>• wystąpienie kiedykolwiek silnej reakcji anafilaktycznej lub poważnej nieprawidłowości w składzie krwi</li> <li>• napady natury nieepileptycznej lub psychogennej</li> <li>• koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego</li> <li>• odnotowane napady pierwotnie uogólnione</li> <li>• odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>• wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamatu lub wigabatryny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych bądź chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprzeczanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie</li> <li>• regularne przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa kliniczna w skali CGIC</li> <li>• poprawa kliniczna w skali PGIC (nie oceniono w badaniu Ben-Menachem 2007)</li> <li>• ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza QO-LIE-31</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Ben-Menachem 2007</b> (Ben-Menachem 2007 oraz Clinical Trial Report SP667 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę) <u>Źródło finansowania:</u> SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Międzynarodowe</li> <li>• Wieloośrodkowe (68)</li> <li>• Kontrolowane</li> <li>• Randomizacja</li> <li>• Podwójnie zaślepienie</li> <li>• Równoległe</li> <li>• Analiza ITT – tak#</li> <li>• Hipoteza kliniczna<sup>®</sup>: superiority</li> <li>• Czas i schemat obserwacji: faza podtrzymująca 12 tyg.</li> </ul>	<p>LCM 200 mg/dzień (2xd), n=107 LCM 400 mg/dzień (2xd), n=108 LCM 600 mg/dzień (2xd), n=106 PLA, n=97</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-65 lat</li> <li>• osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981); diagnoza powinna być potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej</li> <li>• występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP</li> <li>• podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni</li> <li>• w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz w okresie wstępnym utrzymywanie stałego dawkowania 1 do 2 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym niestosujące standardowych metod antykoncepcji</li> <li>• pacjenci, którzy przyjmowali lakozamid we wcześniejszych badaniach, brali udział w badaniach innych leków lub w jakichkolwiek innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 2 miesięcy</li> <li>• pacjenci chronicznie nadużywający alkoholu lub leków w ciągu ostatnich</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 75\%</math><sup>®</sup> oraz <math>\geq 25\%</math> i <math>&lt; 50\%</math><sup>®</sup> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej</li> <li>• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• odsetek chorych, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą</li> <li>• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych</li> </ul>

			<p>2 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek schorzenie natury fizycznej lub psychicznej, które mogłyby zagrozić zdrowiu pacjenta lub wpłynąć na możliwość udziału w badaniu</li> <li>• wyniki badania funkcji wątroby lub poziomu stężenia kreatyniny w osoczu co najmniej 2 razy ponad normę</li> <li>• spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe mniejsze od 60 mm Hg lub większe niż 105 mm Hg bądź puls spoczynkowy słabszy niż 45 uderzeń na minutę lub wyższy niż 110 uderzeń na minutę</li> <li>• potwierdzone klinicznie zaburzenia w zapisie EKG, w tym przedłużenie w interwale QTc</li> <li>• wystąpienie kiedykolwiek silnej reakcji anafilaktycznej lub poważnej nieprawidłowości w składzie krwi</li> <li>• napady natury nieepileptycznej lub psychogennej</li> <li>• koncentracja napadów padaczkowych w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub podczas okresu wstępnego</li> <li>• odnotowane napady pierwotnie uogólnione</li> <li>• odnotowany stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>• wcześniejsze stosowanie lub przyjmowanie jako leku wspomagającego felbamat w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• leczenie wspomagające wigabatryną</li> <li>• występowanie innych klinicznie istotnych chorób lub stanów zdrowotnych</li> <li>• chroniczne przyjmowanie leków niebędących LPP, które mogłyby wpływać na wchłanianie leku, jego rozprowadzanie w organizmie, metabolizm lub wydalanie</li> <li>• przyjmowanie w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania leków wpływających na centralny układ nerwowy, innych niż LPP</li> </ul> <p>Randomizowano 421 chorych, ale do analizy bezpieczeństwa nie włączono 3 z nich z powodu nieprzestrzegania przez tych pacjentów protokołu; z oceny skuteczności wyłączono kolejnych 3 pacjentów z powodu braku oszacowania u nich parametrów skuteczności poza wartościami wyjściowymi.</p>	<p>w fazie podtrzymującej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych</li> <li>• poprawa kliniczna w skali CGIC</li> <li>• poprawa kliniczna w skali PGIC (nie oceniono w badaniu Ben-Menachem 2007)</li> <li>• ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza QO-LIE-31</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>French 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Międzynarodowe</li> <li>• Wieloośrodkowe (53)</li> <li>• Kontrolowane</li> <li>• Randomizacja</li> <li>• Podwójnie zaślepienie</li> <li>• Równoległe</li> <li>• Analiza ITT – tak<sup>§</sup></li> <li>• Hipoteza kliniczna<sup>§</sup>: superiority</li> <li>• Czas i schemat</li> </ul>	<p>RET 1 200 mg/dzień (3xd), n=153 PLA, n=152</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 lat</li> <li>• osoby z padaczką lekooporną ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE 1981), pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych</li> <li>• podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni</li> <li>• występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepienia)</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepienia)<sup>^</sup></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepienia)</li> </ul>



	<p>obserwacji: faza podtrzymująca 12 tyg.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan medyczny lub psychiczny, który w opinii badacza mógłby mieć wpływ na zdrowie pacjenta biorącego udział w badaniu</li> <li>• klinicznie istotne zaburzenia w parametrach fizykalnych, funkcji życiowych, EKG lub parametrach laboratoryjnych</li> <li>• klirens kreatyniny &lt; 50 ml/minutę</li> <li>• odstęp QT (Bazzetta) &gt;430 ms dla mężczyzn i &gt;450 ms dla kobiet</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku</li> <li>• postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego (toczeń OUN, nowotwór, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera), zmiany organiczne lub encefalopatia</li> <li>• nowotwór złośliwy w czasie ostatnich 2 lat z wykluczeniem raka podstawnokomórkowego</li> <li>• udział w próbie klinicznej w czasie 2 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną</li> <li>• wcześniejsze stosowanie retygabiny w badaniu klinicznym</li> <li>• zaburzenia pola widzenia związane ze stosowaniem wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy</li> <li>• historia pseudonapadów, zdarzenia nieepileptyczne lub inny tym napadów psychogenicznych, który mógłby być pomyłony z właściwymi napadami padaczkowymi</li> <li>• napady pierwotne uogólnione</li> <li>• zgrupowanie lub mnogość napadów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli nie można było oddzielić od siebie pojedynczych napadów</li> <li>• stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>• jakiegokolwiek czynniki mogące zakłócić prawidłowe stosowanie się do zaleceń w badaniu i raportowanie działań niepożądanych</li> <li>• brak możliwości ukończenia badania w opinii badacza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 75\%</math> oraz <math>\geq 25\%</math> i <math>&lt; 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)</li> <li>• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)</li> <li>• zmiana odsetka dni wolnych od napadów padaczkowych</li> <li>• poprawa kliniczna w 7-stopniowej skali ocenianej przez badacza;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Brodie 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Valeant Pharmaceuticals International, GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Międzynarodowe</li> <li>• Wieloośrodkowe (71)</li> <li>• Kontrolowane</li> <li>• Randomizacja</li> <li>• Podwójnie zaślepienie</li> <li>• Równoległe</li> <li>• Analiza ITT – tak<sup>s</sup></li> <li>• Hipoteza kliniczna<sup>s</sup>: superiority</li> <li>• Czas i schemat obserwacji: faza podtrzymująca 12 tyg.</li> </ul>	<p>RET 600 mg/dzień (3xd), n=181 RET 900 mg/dzień (3xd), n=179 PLA, n=179</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 lat</li> <li>• zdiagnozowana padaczka odogniskowa, oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 LPP</li> <li>• podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>• zmiany organiczne lub encefalopatia</li> <li>• klirens kreatyniny &lt;50 ml/minutę</li> <li>• odstęp QT (Bazzetta) &gt;430 ms dla mężczyzn i &gt;450 ms dla kobiet</li> <li>• pierwotna padaczka uogólniona, stan padaczkowy lub skupiska napadów w czasie ostatnich 12 miesięcy</li> <li>• pseudonapady padaczkowe, stosowanie wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)<sup>^</sup></li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• odsetek pacjentów z <math>\geq 75\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>&lt; 75\%</math> oraz <math>\geq 25\%</math> i <math>&lt; 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)</li> <li>• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Porter 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> Valeant Pharmaceuticals International, GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Międzynarodowe</li> <li>• Wieloośrodkowe (73)</li> <li>• Kontrolowane</li> <li>• Randomizacją</li> <li>• Podwójnie zaślepienie</li> <li>• Równoległe</li> <li>• Analiza ITT – tak<sup>§</sup></li> <li>• Hipoteza kliniczna<sup>&amp;</sup>: superiority</li> <li>• Czas i schemat obserwacji: faza podtrzymująca 8 tyg.</li> </ul>	<p>RET 600 mg/dzień (3xd), n=100 RET 900 mg/dzień (3xd), n=95 RET 1 200 mg/dzień (3xd), n=106 PLA, n=96</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 16-70 lat</li> <li>• niewystarczająco kontrolowane częściowe napady padaczkowe odogniskowe (proste częściowe z komponentą motoryczną lub częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego według ILAE)</li> <li>• podczas 8 tyg. fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 30 dni</li> <li>• stosowanie 1-2 LPP w ustalonej dawce spośród: kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina, topiramata, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, benzodiazepiny lub barbiturany</li> <li>• stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone, jeśli parametry stymulacji były utrzymywane na stałym poziomie w trakcie badania (traktowany jako jeden dodatkowy lek)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uleczalne przyczyny napadów padaczkowych</li> <li>• przebycie poważnej choroby w czasie ostatnich 2 lat</li> <li>• w historii choroby: pseudonapady, napady psychogeniczne lub stan padaczkowy w okresie 30 dni przed badaniem</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku</li> <li>• klinicznie istotne zaburzenia w parametrach fizykalnych, laboratoryjnych lub elektrokardiograficznych</li> <li>• iloraz inteligencji ≤65</li> <li>• stosowanie eksperymentalnego leku w czasie ostatnich 30 dni przed badaniem</li> <li>• zaburzenia pola widzenia (badano pacjentów stosujących wigabatrynę w ostatnich 3 miesiącach)</li> <li>• stosowanie wigabatryny, tiagabiny, felbamatu lub innych niezarejestrowanych leków przeciwpadaczkowych lub innych leków, które mogą wpłynąć na metabolizm leków przeciwpadaczkowych</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• odsetek pacjentów z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)<sup>^</sup></li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• odsetek pacjentów z ≥75%, ≥50% i &lt;75% oraz ≥25% i &lt;50% redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)</li> <li>• odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą (oraz między fazą wstępną a fazą zaślepioną)</li> <li>• procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej (oraz fazie zaślepionej)</li> <li>• poprawa kliniczna w 7-stopniowej skali ocenianej przez badacza;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zdarzenia niepożądane</p>

Skróty: RET – retygabina, LCM – lakozamid, PLA – placebo; # pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany co najmniej jeden pomiar w fazie wstępnej i fazie podtrzymującej (ITT-EMA); <sup>§</sup>wyniki analizowano osobno dla dwóch populacji i dwóch okresów leczenia i obserwacji: populacji ITT (FDA) – chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, a wyniki podano dla całej fazy zaślepionej badania (faza zwiększania dawki i faza podtrzymująca) oraz populacji ITT (EMA) - chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i mieli wykonany co najmniej jeden pomiar w fazie wstępnej i fazie podtrzymującej, a wyniki podano dla fazy podtrzymującej. <sup>&</sup> w każdym badaniu domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*, ponieważ we wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo. <sup>^</sup> punkt drugorzędowy w badaniach French 2011 i Porter 2007. <sup>©</sup>nie raportowano w badaniu Ben-Manachem 2007.

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

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków. Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniono w skali Jadad.

Wyniki w skali Jadad wskazują, iż badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej lakozamidu w leczeniu napadów padaczkowych charakteryzowały się wysoką jakością. Braki szczegółowych opisów metod w pełnotekstowych doniesieniach zostały uzupełnione na podstawie dostępnych danych nieopublikowanych. [redacted] co zostało potwierdzone przez analityka Agencji. Jedynie w przypadku badania Ben-Menachem 2007 niemożliwa była weryfikacja oceny badania, z powodu braku dostępu do danych nieopublikowanych. [redacted]

[redacted] Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTM przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM. Ocena wg autorów analizy klinicznej wnioskodawcy.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Chung 2010	■	■	■	■	■
Halasz 2009	■	■	■	■	■
Ben-Manachem 2007	■	■	■	■	■
French 2011	■	■	■	■	■
Brodie 2010	■	■	■	■	■
Porter 2007	■	■	■	■	■

#### Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy, na podstawie ograniczeń z AKW:

[redacted]

[redacted]

Analityk nie zidentyfikował innych ograniczeń.

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

Jakościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna. Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników. W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano w podgrupach, np: w przypadku porównania RET 900 vs PLA wykazano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 > 75\%$ ), w związku z czym wyniki obu badań analizowano osobno. Uwzględnienie w metaanalizach wyników badań łącznie spowodowałoby wzrost heterogeniczności. Przyczyną heterogeniczności mogły być m.in. różnice w liczbie i rodzaju LPP przyjmowanych wraz z lakozamidem lub retygabiną, liczba leków dotychczas stosowanych w życiu, częstość, rodzaj i intensywność napadów padaczkowych, choroby współistniejące.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH). Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (MD). Zmienne RR, RD, NNT/NNH oraz MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI). W celu pośredniego porównania lakozamidu z retygabiną wykorzystano metodę Buchera.



**Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego.

- Nie wykonano porównania pośredniego dla punktu końcowego „mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni”, przedstawiono jedynie wyniki dla tego punktu końcowego z poszczególnych badań pierwotnych. Autorzy analizy nie uzasadnili takiego podejścia.
- Wątpliwości budzi interpretacja przez wnioskodawcę wyników, w których nie wykazywano istotnej statystycznie różnicy. W takiej sytuacji, wnioskodawca wskazywał porównywalność ocenianych interwencji, tymczasem w opinii analityka należałoby stwierdzić jedynie „brak istotnie statystycznych różnic”.
- W przypadku lakoamidu, 2 z 3 badań (Halasz 2009, Chung 2010) obejmowało populację pacjentów od 16 lat (populacja określona we wniosku refundacyjnym), natomiast w przypadku retygabiny było to 1 z 3 badań (Porter 2007).

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność stosowania lakoamidu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, dodatkowo stosujących 1-3 leków przeciwpadaczkowych, oceniono w oparciu o porównanie pośrednie z retygabina przez wspólny komparator – aktywne placebo (kontynuacja poprzedniej terapii).

Ocenę skuteczności lakoamidu przedstawiono na podstawie 6 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (3 badania RCT dla lakoamidu i 3 badania RCT dla retygabiny). Oprócz publikacji pełnotekstowych, dodatkowo wykorzystano nieopublikowane dane dla lakoamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowe:
  - mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni;
  - odsetek chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych;
- drugorzędowe:
  - średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych częściowych w przeliczeniu na 28 dni;
  - odsetek chorych z  $\geq 75\%$ ,  $\geq 50\%$  i  $< 75\%$  oraz  $\geq 25\%$  i  $< 50\%$  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, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych;

Porównania pośrednie dotyczyły zmian między fazą wstępną a podtrzymującą oraz fazy podtrzymującej badań w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oszacowano co najmniej raz parametr skuteczności poza oszacowaniem wyjściowym, gdyż tylko takie dane były dostępne zarówno w badaniach dla lakoamidu, jak i retygabiny.

Wyniki analizowano dla całej populacji z uwzględnieniem podziału na wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawki lakoamidu: 200 mg/d (2 badania: Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009) i 400 mg/d (3 badania: Ben-Manachem 2007, Halasz 2009 i Chung 2010) oraz retygabiny: 600 mg i 900 mg (2 badania:

Brodie 2010 i Porter 2007) oraz 1200 mg (2 badania: French 2011 i Porter 2007).

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold** (w przypadku, gdy zarówno parametr RR jak i RD był istotny statystycznie). Wyniki podkreślano w przypadku, gdy wyłącznie parametr RD był istotny statystycznie.

Tabela 15. Ocena skuteczności: zestawienie wyników [na podstawie Tab. 21 i 22 w AKW]

Badanie, grupa		Populacja ITT, N	% zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni*, mediana (zakres)	% zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni*, średnia (SD)	Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją napadów padaczkowych h*, n (%)	Odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją napadów padaczkowych*, n (%)	Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczk. w fazie podtrzym., n (%)	% czasu trwania leczenia bez napadów padaczk. w fazie podtrzym., średnia (SD)	Odsetek pacjentów z $\geq 50$ i $< 75\%$ redukcją napadów padaczk. *, n (%)	Odsetek pacjentów z $\geq 25$ i $< 50\%$ redukcją napadów padaczk. *, n (%)	Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana / nastąpił wzrost częstości napadów padaczk. *, n (%)	
LAKOZAMID	Chung 2010	LCM 400	201	-37,3	77 (38,3)	41 (20,4)	4 (2,0)					
		PLA	104	-20,8	19 (18,3)	8 (7,7)	0 (0,0)					
	Halasz 2009	LCM 200	160	-35,3	56 (35,0)		5 (3,6)					
		LCM 400	158	-36,4	64 (40,5)		3 (2,4)					
		PLA	159	-20,5	41 (25,8)		3 (2,1)					
	Ben-Menachem 2007	LCM 200	107	-26	35 (32,7)	12 (11,2)	1 (0,9)					
LCM 400		107	-39	44 (41,1)	24 (22,4)	5 (4,7)						
PLA		96	-10	21 (21,9)	6 (6,3)	0 (0,0)						
RETYGABINA	French 2011	RET 1200	119	-54,5 (-100; 660)	-32,0 (91,86)	66 (55,5)	38 (32,0)	9 (7,6)	73,6 (28,60)	28 (24)	16 (13)	20 (17)
		PLA	137	-18,9 (-100; 1382)	-3,1 (135,74)	31 (22,6)	13 (10,0)	2 (1,5)	66,3 (28,26)	18 (13)	31 (23)	41 (30)
	Brodie 2010	RET 600	158	-35,3 (-100; 253)	-25,0 (55,96)	61 (38,6)	27 (17,1)	5 (3,2)	72,3 (25,22)	34 (22)	30 (19)	37 (23)
		RET 900	149	-44,3 (-100; 714)	-30,9 (80,49)	70 (47,0)	30 (20,1)	7 (4,7)	73,4 (28,42)	40 (27)	36 (24)	30 (20)
		PLA	164	-17,4 (-100; 1589)	-5,1 (133,27)	31 (18,9)	11 (6,7)	2 (1,2)	68,7 (27,02)	20 (12)	32 (20)	50 (31)
	Porter 2007	RET 600	83	-30,4 (-100; 1653)	0,5 (193,37)	23 (27,7)	11 (13,0)	2 (2,0)	75,8 (21,00)	12 (14)	26 (31)	24 (29)
		RET 900	74		-23,1 (63,49)	30 (40,5)	12 (16,0)	4 (5,0)	76,6 (22,82)	18 (24)	15 (20)	18 (24)
		RET 1200	68	-35,8 (-100; 292)	-25,6 (88,51)	28 (41,2)	15 (22,0)	6 (9,0)	74,5 (24,76)	13 (19)	17 (25)	12 (18)
		PLA	78	-43,7 (-100; 503)	-17,5 (52,6)	20 (25,6)	8 (10,0)	3 (4,0)	76,8 (19,70)	12 (15)	17 (22)	22 (28)

\* między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

### Mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni

Mediany procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą i odpowiadające im zakresy w poszczególnych badaniach w grupach LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 przedstawiono powyżej w tabeli 21.

Komentarz analityka: w przypadku tego punktu końcowego nie wykonywano porównania pośredniego pomiędzy lakoamidem, a retygabina. W AKW nie odnaleziono informacji uzasadniających odstąpienie od takiego podejścia.

### Średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabina w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. Według wnioskodawcy natomiast stosowanie LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 powodowało porównywalną redukcję częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

Tabela 16. Wyniki porównania skuteczności lakoamid vs retygabina: średnia procentowa zmiana częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [na podstawie Tab. 23 w AKW]

Porównanie		Liczba badań	N	MD [95% CI]; p	LCM vs RET: MD [95% CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 vs PLA	2			
	RET 600 vs PLA	2			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 vs PLA	2			
	RET 900 vs PLA	2			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 vs PLA	2			
	RET 1200 vs PLA	2			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 vs PLA	3			
	RET 600 vs PLA	2			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 vs PLA	3			
	RET 900 vs PLA	2			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 vs PLA	3			
	RET 1200 vs PLA	2			

\* wyniki w modelu efektów losowych.

### Odsetek chorych z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych

Stosowanie LCM 200 powodowało ≥50% redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 17. Wyniki porównania skuteczności lakoamid vs retygabina: odsetek chorych z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [na podstawie Tab. 24 w AKW]

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	91/267 (34,1) 62/255 (24,3)		
	RET 600 PLA	2	84/241 (34,9) 51/242 (21,1)		
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	91/267 (34,1) 62/255 (24,3)		
	RET 900 PLA	2	100/223 (44,8) 51/242 (21,1)		
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	91/267 (34,1) 62/255 (24,3)		
	RET 1200 PLA	2	94/187 (50,3) 51/215 (23,7)		
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	185/466 (39,7) 81/359 (22,6)		

	RET 600 PLA	2	84/241 (34,9) 51/242 (21,1)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	185/466 (39,7) 81/359 (22,6)			
	RET 900 PLA	2	100/223 (44,8) 51/242 (21,1)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	185/466 (39,7) 81/359 (22,6)			
	RET 1200 PLA	2	94/187 (50,3) 51/215 (23,7)			

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. not applicable)

### Odsetek chorych z $\geq 75\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

Stosowanie LCM 200 powodowało  $\geq 75\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą ( ). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 18. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z  $\geq 75\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [na podstawie Tab. 25 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2				
	RET 600 PLA	2				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2				
	RET 900 PLA	2				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2				
	RET 1200 PLA	2				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3				
	RET 600 PLA	2				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3				
	RET 900 PLA	2				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3				
	RET 1200 PLA	2				

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. not applicable)

### Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej

W grupie LCM 200 odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej w porównaniu do grupy RET 1200, przy czym poziom istotności statystycznej ( ). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 19. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej [na podstawie Tab. 26 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	6/267 (2,2) 3/255 (1,2)			

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
	RET 600	2	7/241 (2,9)		■	
	PLA		5/242 (2,1)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200	2	6/267 (2,2)		■	
	PLA		3/255 (1,2)			
	RET 900	2	11/223 (4,9)		■	
	PLA		5/242 (2,1)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200	2	6/267 (2,2)		■	
	PLA		3/255 (1,2)			
	RET 1200	2	15/187 (8,0)		■	
	PLA		5/215 (2,3)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400	3	12/466 (2,6)		■	
	PLA		3/359 (0,8)			
	RET 600	2	7/241 (2,9)		■	
	PLA		5/242 (2,1)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400	3	12/466 (2,6)		■	
	PLA		3/359 (0,8)			
	RET 900	2	11/223 (4,9)		■	
	PLA		5/242 (2,1)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400	3	12/466 (2,6)		■	
	PLA		3/359 (0,8)			
	RET 1200	2	15/187 (8,0)		■	
	PLA		5/215 (2,3)			

na - nie dotyczy (ang. not applicable)

**Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej**

Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 ( ). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

**Tabela 20. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej [na podstawie Tab. 27 w AKW].**

Porównanie		Liczba badań	N	MD [95% CI]; p	LCM vs RET: MD [95% CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 vs PLA	2			
	RET 600 vs PLA	2			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 vs PLA	2			
	RET 900 vs PLA	2			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 vs PLA	2			
	RET 1200 vs PLA	2			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 vs PLA	3			
	RET 600 vs PLA	2			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 vs PLA	3			
	RET 900 vs PLA	2			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 vs PLA	3			
	RET 1200 vs PLA	2			

\* wyniki w modelu efektów losowych.

**Odsetek chorych z ≥50 i <75% redukcją częstości napadów padaczkowych**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną w zakresie ≥50 i <75% redukcji częstości napadów padaczkowych. Według wnioskodawcy natomiast odsetek chorych z ≥50% i <75% redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.



Tabela 21. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z  $\geq 50\%$  i  $< 75\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [na podstawie Tab. 28 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1				
	RET 600 PLA	2				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1				
	RET 900 PLA	2				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1				
	RET 1200 PLA	2				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	2				
	RET 600 PLA	2				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	2				
	RET 900 PLA	2				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	2				
	RET 1200 PLA	2				

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. not applicable)

**Odsetek chorych z  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną w zakresie  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych. Natomiast według wnioskodawcy odsetek chorych z  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.

Tabela 22. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych z  $\geq 25\%$  i  $< 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [na podstawie Tab. 29 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1				
	RET 600 PLA	2				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1				
	RET 900 PLA	2				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1				
	RET 1200 PLA	2				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	2				
	RET 600 PLA	2				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	2				

	RET 900 PLA	2				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	2				
	RET 1200 PLA	2				

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

### Odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych

W grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr [redacted]. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 23. Wyniki porównania skuteczności lakozamid vs retygabina: odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [na podstawie Tab. 30 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNT [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2				
	RET 600 PLA	2				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2				
	RET 900 PLA	2				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2				
	RET 1200 PLA	2				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3				
	RET 600 PLA	2				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3				
	RET 900 PLA	2				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3				
	RET 1200 PLA	2				

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vimpat 50 mg

Według zbiorczej analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo u 1308 pacjentów z napadami częściowymi 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), 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 ze strony ośrodkowego układu nerwowego (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). Występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy, może być częstsze po podaniu dawki nasycającej.

### Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę

Bezpieczeństwo stosowania lakozamidu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką, dodatkowo stosujących 1-3 leków przeciwpadaczkowych, oceniono w oparciu o porównanie pośrednie z retygabiną poprzez wspólny komparator – aktywne placebo (kontynuacja poprzedniej terapii). Ocenę bezpieczeństwa lakozamidu przedstawiono na podstawie 6 włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (3 badania RCT dla lakozamidu i 3 badania RCT dla retygabiny). Oprócz publikacji pełnotekstowych, dodatkowo wykorzystano nieopublikowane dane dla lakozamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia oka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa: zestawienie wyników [na podstawie Tab. 31 i 32 w AKW].

Badanie, grupa		Popul. Safety Ser* N	ZN ogółem n (%)	ZN powodu j. przerw. leczenia n (%)	Ciężkie ZN n (%)	Zawroty głowy z zaburz. równow. n (%)	Ból głowy n (%)	Amnezja n (%)	Zaburz. mowy n (%)	Senność n (%)	Drżenie n (%)	Zab. koord. ruch.** n (%)	Zmęczenie n (%)	Astenia n (%)	Zawroty głowy z uczucie m wirowania n (%)	Podw. widzenie n (%)	Niewyr. widzenie*** n (%)	Nudności n (%)	Wymioty n (%)
Chung 2010	LCM 400 PLA	204 104		37 (18) 5 (5)	12 (6) 3 (3)	86 (42) 11 (11)	26 (13) 12 (12)	bd bd	bd bd	21 (10) 7 (7)	19 (9) 8 (8)	18 (9) 2 (2)	bd bd	bd bd	bd bd	21 (10) 3 (3)	23 (11) 3 (3)	24 (12) 5 (5)	18 (9) 3 (3)
	LCM 200 LCM 400 PLA	163 159 163	  	10 (6) 24 (15) 8 (5)	13 (8) 15 (9) 6 (4)	17 (10) 25 (16) 8 (5)	18 (11) 13 (8) 12 (7)	bd bd bd	bd bd bd	7 (4) 6 (4) 6 (4)	bd bd bd	7 (4) 10 (6) 1 (1)	8 (5) 10 (6) 6 (4)	bd bd bd	11 (7) 10 (6) 3 (2)	13 (8) 16 (10) 2 (1)	bd bd bd	9 (6) 13 (8) 2 (1)	5 (3) 9 (6) 3 (2)
Ben- Menachem 2007	LCM 200	107	85 (79)	12 (11)	10 (9)	26 (24)	12 (11)			8 (7)	bd	4 (4)	11 (10)		bd	4 (4)	4 (4)	11 (10)	11 (10)
	LCM 400	108	87 (81)	20 (19)	7 (6)	28 (26)	26 (24)			13 (12)	bd	14 (13)	13 (12)		bd	12 (11)	12 (11)	16 (15)	13 (12)
	PLA	97	68 (70)	5 (5)	5 (5)	10 (10)	9 (9)			6 (6)	bd	3 (3)	5 (5)		bd	2 (2)	5 (5)	9 (9)	3 (3)

French 2011	RET 1200	153	140 (91,5)	41 (26,8)	19 (12,4)	62 (40,5)	19 (12,4)	bd	13 (8,5)	48 (31,4)	17 (11,1)	18 (11,8)	24 (15,7)	bd	9 (5,9)	10 (6,5)	18 (11,8)	16 (10,5)	8 (5,2)
	PLA	152	129 (84,9)	13 (8,6)	8 (5,3)	21 (13,8)	28 (18,4)	bd	0 (0,0)	27 (17,8)	6 (3,9)	6 (3,9)	12 (7,9)	bd	4 (2,6)	4 (2,6)	4 (2,6)	10 (6,6)	8 (5,3)
Brodie 2010	RET 600	181	132 (72,9)	31 (17,0)	14 (8,0)	31 (17,1)	20 (11,0)	bd	bd	26 (14,4)	3 (1,7)	11 (6,1)	31 (17,1)	9 (5,0)	15 (8,3)	12 (6,6)	1 (0,6)	11 (6,1)	bd
	RET 900	178	141 (79,2)	46 (26,0)	14 (8,0)	47 (26,4)	31 (17,4)	bd	bd	47 (26,4)	16 (9,0)	9 (5,1)	27 (15,2)	12 (6,7)	13 (7,3)	10 (5,6)	9 (5,1)	12 (6,7)	bd
	PLA	179	118 (65,9)	14 (8,0)	7 (4,0)	12 (6,7)	26 (14,5)	bd	bd	18 (10,1)	4 (2,2)	3 (1,7)	5 (2,8)	4 (2,2)	5 (2,8)	2 (1,1)	3 (1,7)	7 (3,9)	bd
Porter 2007	RET 600	100	bd	17 (17,0)	8 (8,0)	8 (8,0)	11 (11,0)	0 (0,0)	5 (5,0)	17 (17,0)	3 (3,0)	bd	bd	14 (14,0)	6 (6,0)	bd	bd	bd	bd
	RET 900	95	bd	19 (20,0)	3 (3,2)	17 (17,9)	15 (15,8)	5 (5,3)	12 (12,6)	20 (21,1)	10 (10,5)	bd	bd	18 (18,9)	7 (7,4)	bd	bd	bd	bd
	RET 1200	106	bd	31 (29,2)	10 (9,4)	19 (17,9)	18 (17,0)	12 (11,3)	17 (16,0)	24 (22,6)	12 (11,3)	bd	bd	14 (13,2)	15 (14,2)	bd	bd	bd	bd
	PLA	96	bd	12 (12,5)	8 (8,3)	4 (4,2)	10 (10,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	6 (6,3)	2 (2,1)	bd	bd	9 (9,4)	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd

Skróty: bd – brak danych, ZN – zdarzenia niepożądane

\* populacja osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku

\*\* w badaniach Ben-Menachem 2007 i French 2011 „ataksja”

\*\*\* w badaniu Ben-Menachem 2007 „widzenie nieprawidłowe”

Wśród najczęściej występujących (co najmniej 10% pacjentów w którymkolwiek z badań) w grupie lakozamidu zdarzeń niepożądanych (ZN) raportowanych we włączonych do analizy badaniach były: zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (od 5 do 42% pacjentów), ból głowy (od 7 do 24% pacjentów), senność (od 4 do 12% pacjentów), zmęczenie (od 4 do 12% pacjentów), podwójne widzenie (od 1 do 11% pacjentów), niewyraźne widzenie (od 3 do 11% pacjentów), nudności (od 1 do 15% pacjentów) i wymioty (od 2 do 12% pacjentów).

## Zdarzenia niepożądane ogółem

### Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 25. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: zdarzenia niepożądane łącznie [na podstawie Tab. 33 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI]; p RD [95%CI]; p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2				
	RET 600 PLA	1				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2				
	RET 900 PLA	1				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2				
	RET 1200 PLA	1				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3				
	RET 600 PLA	1				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3				
	RET 900 PLA	1				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3				
	RET 1200 PLA	1				

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

**Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia rzadziej występowały w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr ( ). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 26. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia [na podstawie Tab. 34 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	22/270 (8,1) 13/260 (5,0)			
	RET 600 PLA	2	48/281 (17,1) 26/275 (9,5)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	22/270 (8,1) 13/260 (5,0)			
	RET 900 PLA	2	65/273 (23,8) 26/275 (9,5)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	22/270 (8,1) 13/260 (5,0)			
	RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 25/248 (10,1)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	81/471 (17,2) 18/364 (4,9)			
	RET 600 PLA	2	48/281 (17,1) 26/275 (9,5)			

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	81/471 (17,2) 18/364 (4,9)			
	RET 900 PLA	2	65/273 (23,8) 26/275 (9,5)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	81/471 (17,2) 18/364 (4,9)			
	RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 25/248 (10,1)			

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)**Ciężkie zdarzenia niepożądane (CZN)**

Według wnioskodawcy CZN występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach. W przypadku porównania RET 900 vs PLA wykazano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 > 75\%$ ), stąd wyniki obu badań analizowano osobno. Osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że CZN występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900

Wniosków tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 27. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: ciężkie zdarzenia niepożądane [na podstawie Tab. 35 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)			
	RET 600 PLA	2	22/281 (7,8) 15/275 (5,5)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)			
	RET 900 PLA	2	17/273 (6,2) 15/275 (5,5)			
	LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)			
	RET 900 PLA	1	14/178 (7,9) 7/179 (3,9)			
	LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)			
	RET 900 PLA	1	3/95 (3,2) 8/96 (8,3)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	23/270 (8,5) 11/260 (4,2)			
	RET 1200 PLA	2	29/259 (11,2) 16/248 (6,5)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)			
	RET 600 PLA	2	22/281 (7,8) 15/275 (5,5)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)			
	RET 900 PLA	2	17/273 (6,2) 15/275 (5,5)			
	LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)			
	RET 900 PLA	1	14/178 (7,9) 7/179 (3,9)			



&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

	LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)			
	RET 900 PLA	1	3/95 (3,2) 8/96 (8,3)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	34/471 (7,2) 14/364 (3,8)			
	RET 1200 PLA	2	29/259 (11,2) 16/248 (6,5)			

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. not applicable)

**Zaburzenia układu nerwowego****Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabina pod kątem występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi. Natomiast według wnioskodawcy zawroty głowy z zaburzeniem równowagi występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tabela 28. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: zawroty głowy z zaburzeniem równowagi [na podstawie Tab. 36 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	43/270 (15,9) 18/260 (6,9)			
	RET 600 PLA	2	39/281 (13,9) 16/275 (5,8)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	43/270 (15,9) 18/260 (6,9)			
	RET 900 PLA	2	64/273 (23,4) 16/275 (5,8)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	43/270 (15,9) 18/260 (6,9)			
	RET 1200 PLA	2	81/259 (31,3) 25/248 (10,1)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	139/471 (29,5) 29/364 (8,0)			
	RET 600 PLA	2	39/281 (13,9) 16/275 (5,8)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	139/471 (29,5) 29/364 (8,0)			
	RET 900 PLA	2	64/273 (23,4) 16/275 (5,8)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	139/471 (29,5) 29/364 (8,0)			
	RET 1200 PLA	2	81/259 (31,3) 25/248 (10,1)			

\* wyniki w modelu efektów losowych

**Ból głowy**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabina pod kątem występowania bólu głowy. Natomiast według wnioskodawcy ból głowy występował z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tabela 29. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: ból głowy [na podstawie Tab. 37 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	30/270 (11,1) 21/260 (8,1)			
	RET 600 PLA	2	31/281 (11,0) 36/275 (13,1)			

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	30/270 (11,1) 21/260 (8,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 900 PLA	2	46/273 (16,8) 36/275 (13,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	30/270 (11,1) 21/260 (8,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 1200 PLA	2	37/259 (14,3) 38/248 (15,3)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	65/471 (13,8) 33/364 (9,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 600 PLA	2	31/281 (11,0) 36/275 (13,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	65/471 (13,8) 33/364 (9,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 900 PLA	2	46/273 (16,8) 36/275 (13,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	65/471 (13,8) 33/364 (9,1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 1200 PLA	2	37/259 (14,3) 38/248 (15,3)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)**Amnezja**

Amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [redacted]

[redacted]. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

**Tabela 30. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: amnezja [na podstawie Tab. 38 w AKW].**

Interwencja	Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
			RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 600 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 900 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 1200 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 600 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 900 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RET 1200 PLA	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

**Zaburzenia mowy**

Zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200

Zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnęły jedynie parametry . W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 31. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zaburzenia mowy [na podstawie Tab. 39 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1				
	RET 600 PLA	1				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1				
	RET 900 PLA	1				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1				
	RET 1200 PLA	2				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	1				
	RET 600 PLA	1				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	1				
	RET 900 PLA	1				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	1				
	RET 1200 PLA	2				

\* wyniki w modelu efektów losowych

\*\* brak informacji w tabeli w AKW

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)**Senność**

Senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900 ( ) Senność rzadziej występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do RET 900 i RET 1200, jednak jedynie parametry RD osiągnęły poziomu istotności statystycznej ( ) :

W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 32. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: senność [na podstawie Tab. 40 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	15/270 (5,6) 12/260 (4,6)			
	RET 600 PLA	2	43/281 (15,3) 24/275 (8,7)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	15/270 (5,6) 12/260 (4,6)			

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

	RET 900 PLA	2	67/273 (24,5) 24/275 (8,7)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	15/270 (5,6) 12/260 (4,6)			
	RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 33/248 (13,3)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 19/364 (5,2)			
	RET 600 PLA	2	43/281 (15,3) 24/275 (8,7)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 19/364 (5,2)			
	RET 900 PLA	2	67/273 (24,5) 24/275 (8,7)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 19/364 (5,2)			
	RET 1200 PLA	2	72/259 (27,8) 33/248 (13,3)			

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. not applicable)

**Drżenie**

Drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 33. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: drżenie [na podstawie Tab. 41 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	1	19/204 (9,3) 8/104 (7,7)			
	RET 600 PLA	2	6/281 (2,1) 6/275 (2,2)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	1	19/204 (9,3) 8/104 (7,7)			
	RET 900 PLA	2	26/273 (9,5) 6/275 (2,2)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	1	19/204 (9,3) 8/104 (7,7)			
	RET 1200 PLA	2	29/259 (11,2) 8/248 (3,2)			

**Zaburzenia koordynacji ruchowej**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabiną pod kątem występowania zaburzeń koordynacji ruchowej, natomiast w opinii wnioskodawcy zaburzenia koordynacji występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

Tabela 34. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: zaburzenia koordynacji ruchowej [na podstawie Tab. 42 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	11/270 (4,1) 4/260 (1,5)			
	RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 3/179 (1,7)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	11/270 (4,1) 4/260 (1,5)			
	RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)			

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	11/270 (4,1) 4/260 (1,5)			
	RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 6/152 (3,9)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	42/471 (8,9) 6/364 (1,6)			
	RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 3/179 (1,7)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	42/471 (8,9) 6/364 (1,6)			
	RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	42/471 (8,9) 6/364 (1,6)			
	RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 6/152 (3,9)			

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania****Zmęczenie**

Zmęczenie istotnie statystycznie rzadziej występowało w grupie LCM 200 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900 (

Zmęczenie rzadziej występowało w grupie LCM 400 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900, jednak tylko wyniki RD osiągnęły poziom istotności statystycznej (

. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

**Tabela 35. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zmęczenie [na podstawie Tab. 43 w AKW].**

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	19/270 (7,0) 11/260 (4,2)			
	RET 600 PLA	1	31/181 (17,1) 5/179 (2,8)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	19/270 (7,0) 11/260 (4,2)			
	RET 900 PLA	1	27/178 (15,2) 5/179 (2,8)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	19/270 (7,0) 11/260 (4,2)			
	RET 1200 PLA	1	24/153 (15,7) 12/152 (7,9)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	2	23/267 (8,6) 11/260 (4,2)			
	RET 600 PLA	1	31/181 (17,1) 5/179 (2,8)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	2	23/267 (8,6) 11/260 (4,2)			
	RET 900 PLA	1	27/178 (15,2) 5/179 (2,8)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	2	23/267 (8,6) 11/260 (4,2)			
	RET 1200 PLA	1	24/153 (15,7) 12/152 (7,9)			

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

**Astenia**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną pod kątem występowania astenii, natomiast w opinii wnioskodawcy występowała ona z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

**Tabela 36. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: astenia [na podstawie Tab. 44 w AKW].**

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1				
	RET 600 PLA	2				
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1				
	RET 900 PLA	2				
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1				
	RET 1200 PLA	1				
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	1				
	RET 600 PLA	2				
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	1				
	RET 900 PLA	2				
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	1				
	RET 1200 PLA	1				

**Zaburzenia ucha i błędnika****Zawroty głowy z uczuciem wirowania**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną pod kątem występowania zawrotów głowy z uczuciem wirowania, natomiast w opinii wnioskodawcy występowały one z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

**Tabela 37. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: zawroty głowy z uczuciem wirowania [na podstawie Tab. 45 w AKW].**

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1	11/163 (6,7) 3/163 (1,8)			
	RET 600 PLA	2	21/281 (7,5) 5/275 (1,8)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1	11/163 (6,7) 3/163 (1,8)			
	RET 900 PLA	2	20/273 (7,3) 5/275 (1,8)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1	11/163 (6,7) 3/163 (1,8)			
	RET 1200 PLA	2	24/259 (9,3) 4/248 (1,6)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	1	10/159 (6,3) 3/163 (1,8)			



&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

	RET 600 PLA	2	21/281 (7,5) 5/275 (1,8)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	1	10/159 (6,3) 3/163 (1,8)			
	RET 900 PLA	2	20/273 (7,3) 5/275 (1,8)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	1	10/159 (6,3) 3/163 (1,8)			
	RET 1200 PLA	2	24/259 (9,3) 4/248 (1,6)			

\* wyniki w modelu efektów losowych; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*)**Zaburzenia oka****Podwójne widzenie**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabina pod kątem występowania podwójnego widzenia, natomiast w opinii wnioskodawcy występowało ono z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

**Tabela 38. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: podwójne widzenie [na podstawie Tab. 46 w AKW].**

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	17/270 (6,3) 4/260 (1,5)			
	RET 600 PLA	1	12/181 (6,6) 2/179 (1,1)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	17/270 (6,3) 4/260 (1,5)			
	RET 900 PLA	1	10/178 (5,6) 2/179 (1,1)			
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	17/270 (6,3) 4/260 (1,5)			
	RET 1200 PLA	1	10/153 (6,5) 4/152 (2,6)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	49/471 (10,4) 7/364 (1,9)			
	RET 600 PLA	1	12/181 (6,6) 2/179 (1,1)			
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	49/471 (10,4) 7/364 (1,9)			
	RET 900 PLA	1	10/178 (5,6) 2/179 (1,1)			
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	49/471 (10,4) 7/364 (1,9)			
	RET 1200 PLA	1	10/153 (6,5) 4/152 (2,6)			

\* wyniki w modelu efektów losowych

**Niewyraźne widzenie**

Niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200 ( ). W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

**Tabela 39. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: niewyraźne widzenie [na podstawie Tab. 47 w AKW].**

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	1	4/107 (3,7) 5/97 (5,2)			
	RET 600	1	1/181 (0,6)			

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
	PLA		3/179 (1,7)			
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	1	4/107 (3,7) 5/97 (5,2)		■	
	RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)		■	
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	1	4/107 (3,7) 5/97 (5,2)		■	
	RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 4/152 (2,6)			
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	1	35/312 (11,2) 8/201 (4,0)			
	RET 600 PLA	1	1/181 (0,6) 3/179 (1,7)		■	
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	1	35/312 (11,2) 8/201 (4,0)			
	RET 900 PLA	1	9/178 (5,1) 3/179 (1,7)		■	
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	1	35/312 (11,2) 8/201 (4,0)			
	RET 1200 PLA	1	18/153 (11,8) 4/152 (2,6)			

na - nie dotyczy (ang. not applicable)

**Zaburzenia żołądkowo-jelitowe****Nudności**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabiną pod kątem występowania nudności, natomiast w opinii wnioskodawcy występowały one z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.

**Tabela 40. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakoamid vs retygabina: nudności [na podstawie Tab. 48 w AKW].**

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 600	LCM 200 PLA	2	20/270 (11,8) 11/260 (4,2)		■	
	RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 7/179 (3,9)		■	
LCM 200 / RET 900	LCM 200 PLA	2	20/270 (11,8) 11/260 (4,2)		■	
	RET 900 PLA	1	12/178 (6,7) 7/179 (3,9)		■	
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	20/270 (11,8) 11/260 (4,2)		■	
	RET 1200 PLA	1	16/153 (10,5) 10/152 (6,6)		■	
LCM 400 / RET 600	LCM 400 PLA	3	53/471 (11,3) 16/364 (4,4)			
	RET 600 PLA	1	11/181 (6,1) 7/179 (3,9)		■	
LCM 400 / RET 900	LCM 400 PLA	3	53/471 (11,3) 16/364 (4,4)			
	RET 900 PLA	1	12/178 (6,7) 7/179 (3,9)		■	
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	53/471 (11,3) 16/364 (4,4)			

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

	RET 1200 PLA	1	16/153 (10,5) 10/152 (6,6)			
--	-----------------	---	-------------------------------	--	--	--

\* wyniki w modelu efektów losowych

**Wymioty**

Wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200. W przypadku innego porównania nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 41. Wyniki porównania bezpieczeństwa lakozamid vs retygabina: wymioty [na podstawie Tab. 49 w AKW].

Interwencja		Liczba badań	n/N (%)	LCM /RET vs PLA		LCM vs RET
				RR [95%CI], p RD [95%CI], p	NNH [95% CI]	RR [95%CI] RD [95%CI]
LCM 200 / RET 1200	LCM 200 PLA	2	16/270 (5,9) 6/260 (2,3)			
	RET 1200 PLA		1	8/153 (5,2) 8/152 (5,3)		
LCM 400 / RET 1200	LCM 400 PLA	3	40/471 (8,5) 9/364 (2,5)			
	RET 1200 PLA		1	8/153 (5,2) 8/152 (5,3)		

**3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa****Poniżej zamieszczono informacje pochodzące z analizy wnioskodawcy:**

W 2008 roku opublikowano ostrzeżenia FDA [FDA 2008], MHRA [MHRA 2008] oraz *The Physician's Desk Reference* [PDR 2008] dotyczące możliwości wystąpienia myśli i czynów samobójczych podczas stosowania 11 ocenianych leków przeciwpadaczkowych, w tym kwasu walproinowego, felbamatu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny, topiramatu, zonisamidu oraz lakozamidu. Ocenę ryzyka wystąpienia myśli i czynów samobójczych przeprowadzono na podstawie 199 badań klinicznych dotyczących tych leków.

Wnioskodawca nie zidentyfikował specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków EMA oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) związanych z bezpieczeństwem lakozamidu.

W wyniku wyszukiwania na stronach URPL i EMA, analityk Agencji nie odnalazł innych ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, natomiast na stronie FDA odnaleziono informacje o aktualizacji ulotki dla pacjenta dotyczące m. in. występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu (zgłoszenia spontaniczne): bradykardii, halucynacji, wysypki [FDA 2013a] oraz agranulocytozy [FDA 2013b].

W celu uzupełnienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania lakozamidu, w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy dodatkowo wykorzystano informacje z okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR), dostarczonego przez Wnioskodawcę, obejmującego okres od 01.09.2011 do 31.08.2012.

Źródłem danych na temat działań niepożądanych były badania kliniczne zakończone lub w toku, przedłużone obserwacje badań klinicznych, opisy przypadków, zgłoszenia spontaniczne osób związanych lub niezwiązanych zawodowo ze służbą zdrowia, zgłoszenia przez urzędy regulacji, przeglądy literatury itp. Dane na temat bezpieczeństwa lakozamidu obejmowały stosowanie leku w padaczkę, cukrzycę, bólu neuropatycznym, fibromialgii, chorobie zwyrodnieniowej stawów, profilaktyce migreny, a także w innych wskazaniach oraz u zdrowych ochotników.

Całkowitą ekspozycję na lakozamid od momentu rejestracji leku 29 sierpnia 2008 r. do 31 sierpnia 2012 r. oszacowano na 240 tys. pacjento-lat, natomiast w okresie objętym analizowanym PSUR – 111 tys. pacjento-lat.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wnioskodawca przedstawił również informacje odnalezione na stronach EMA, FDA oraz URPL dotyczące komparatora – retygabiny:**

26 kwietnia 2013 r. FDA wydał komunikat, zgodnie z którym stosowanie retygabiny może powodować pigmentację oka (m.in. siatkówki, twardówki, spojówki, ciała szklanego) 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 [FDA 2013c].

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 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-szarego 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 [CHMP 2013]

3 czerwca 2013 roku Prezes URPL poinformował o wydanym przez CHMP komunikacie i najnowszych zaleceniach dotyczących stosowania retygabiny (Trobalta) przedstawionych powyżej [URPL 2013].

#### **Informacje z badania otwartego Husain 2012**

Badanie Husain 2012 było nierandomizowanym, otwartym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej (przedłużenie włączonego do analizy wnioskodawcy badania Chung 2010).

Wnioski z badania: długoterminowe (do 5 lat) terapia lakozamidem była generalnie dobrze tolerowana. Profil bezpieczeństwa lakozamidu obserwowany w tym badaniu jest spójny z obserwacjami z poprzednich podwójnie zaślepionych badań kontrolowanych placebo.

### **3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 05.06.2013.

W analizie wnioskodawcy skuteczność i bezpieczeństwo lakozamidu oceniano na podstawie badań RCT. Oprócz publikacji pełnotekstowych, wykorzystano dodatkowo nieopublikowane dane dla lakozamidu dostarczone przez Wnioskodawcę oraz przegląd systematyczny dla retygabiny dostępny na stronie internetowej AOTM. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu oraz retygabiny, wykorzystano metodę porównania pośredniego (przez wspólną referencję – aktywne placebo – kontynuacja dotychczasowej terapii).

Wnioskodawca włączył do analizy 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakozamidu w bezpośrednim porównaniu z placebo oraz 3 badania RCT bezpośrednio porównujące retygabinę z placebo. Odnalezione badania miały spójne protokoły i dotyczyły populacji chorych z napadami częściowymi, które utrzymywały się pomimo leczenia 1-3 lekami przeciwpadaczkowymi.

Wyniki analizowano dla całej populacji z uwzględnieniem podziału na wskazane w ChPL dawki lakozamidu: 200 mg/d (2 badania: Ben-Manachem 2007 i Halasz 2009) i 400 mg/d (3 badania: Ben-Manachem 2007, Halasz 2009 i Chung 2010) oraz retygabiny: 600 mg i 900 mg (2 badania: Brodie 2010 i Porter 2007) oraz 1200 mg (2 badania: French 2011 i Porter 2007).

#### **Ocena skuteczności stosowania lakozamidu w pośrednim porównaniu do retygabiny (LCM 200 i LCM 400 vs RET 600, RET 900 i RET 1200):**

## &gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. W przypadku mediany procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni, nie wykonywano porównania pośredniego, stąd niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków o przewadze któregośkolwiek z leków.
- Stosowanie LCM 200 powodowało  $\geq 50\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą [REDACTED]
- Stosowanie LCM 200 powodowało  $\geq 75\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą ([REDACTED])
- W grupie LCM 200 odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej w porównaniu do grupy RET 1200, przy czym poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr [REDACTED]
- Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 ([REDACTED])
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną w zakresie  $\geq 50$  i  $< 75\%$  oraz  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych.
- W grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr [REDACTED]
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww punktów końcowych.

W związku z brakiem wykazania przez wnioskodawcę istotnych statystycznie różnic w przypadku większości porównań pośrednich lakozamidu i retygabiny, powyższe przywoływane wyniki nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze któregośkolwiek z leków. Wnioskodawca w przypadku braku różnic istotnie statystycznych wskazywał na porównywalność obu interwencji.

**Ocena bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w pośrednim porównaniu do retygabiny (LCM 200 i LCM 400 vs RET 600, RET 900 i RET 1200):**

- Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED]
- ZN powodujące przerwanie leczenia rzadziej występowały w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr [REDACTED]
- Według wnioskodawcy CZN występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach. Osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że CZN występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900 [REDACTED]. Wniosków tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych.
- Amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200 [REDACTED]
- Zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 [REDACTED]. Zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnęły [REDACTED]



jedynie parametry RD

- Senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900. Senność rzadziej występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do RET 900 i RET 1200, jednak jedynie parametry RD osiągnęły poziomu istotności statystycznej.
- Drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900. Zmęczenie istotnie statystycznie rzadziej występowało w grupie LCM 200 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900 (odpowiednio: ). Zmęczenie rzadziej występowało w grupie LCM 400 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900, jednak tylko wyniki RD osiągnęły poziom istotności statystycznej.
- Niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200. Na podstawie najnowszych doniesień uzyskanych w długoterminowej obserwacji terapii retygabiną pigmentacja siatkówki może powodować zaburzenia wzroku, jednak w oparciu o dostępne dane nie można tego potwierdzić.
- Wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww zdarzeń niepożądanych.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną pod kątem występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi, bólu głowy, zaburzeń koordynacji ruchowej, astenii, zawrotów głowy z uczuciem wirowania, podwójnego widzenia i nudności.

Wśród najczęściej występujących w grupie lakozamidu zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach były: zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (od 5 do 42% pacjentów), ból głowy (od 7 do 24% pacjentów), senność (od 4 do 12% pacjentów), zmęczenie (od 4 do 12% pacjentów), podwójne widzenie (od 1 do 11% pacjentów), niewyraźne widzenie (od 3 do 11% pacjentów), nudności (od 1 do 15% pacjentów) i wymioty (od 2 do 12% pacjentów).

Z informacji zawartej w ChPL Vimpat wynika, iż według zbiorczej analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo u 1308 pacjentów z napadami częściowymi 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego.

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń EMA i URPL związanych z bezpieczeństwem lakozamidu. W 2008 roku opublikowano ostrzeżenia FDA, MHRA oraz *The Physician's Desk Reference* dotyczące możliwości wystąpienia myśli i czynów samobójczych podczas stosowania 11 ocenianych leków przeciwpadaczkowych, w tym lakozamidu.

FDA i EMA wydały komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania retygabiny, zgodnie z którymi stosowanie retygabiny może powodować pigmentację oka (m.in. siatkówki, twardówki, spojówki, ciała szklстого) oraz skóry (zwłaszcza w okolicach paznokci i warg, ale także rozległe przebarwienia skóry twarzy i nóg). Z kolei pigmentacja siatkówki może spowodować poważne zaburzenia wzroku, w tym utratę wzroku, zwłaszcza że u kilku pacjentów zaobserwowano zmniejszoną ostrość widzenia, a obecnie nie wiadomo czy wspomniane zmiany są odwracalne. Skutkuje to zaleceniami dotyczącymi ograniczenia stosowania retygabiny tylko do pacjentów, dla których inne leki przeciwpadaczkowe były niewłaściwe lub nie były dobrze przez nich tolerowane oraz przeprowadzania dokładnych badań oka na początku leczenia (nowi pacjenci) oraz co przynajmniej sześć miesięcy w trakcie leczenia.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla lakozamidu - przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 08 lipca 2013 r. W wyniku przeglądu odnaleziono dwie publikacje: Kristian 2013 oraz Craig 2011.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w celu odnalezienia dodatkowych opublikowanych analiz ekonomicznych zawierających oszacowania kosztów stosowania lakozamidu lub retygabiny – w wyniku wyszukiwania odnaleziono publikacje: Simoens 2012, Nunes 2013 oraz Craig 2013, Simoens 2011 (przeгляд opisujący dostępne analizy ekonomiczne).

Tabela 42. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Kristian 2013</b> <u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline AB, Sweden	Terapia wspomagająca w leczeniu dorosłych chorych z napadami padaczkowymi w ogniskowymi w Szwecji	retygabina w porównaniu do lakozamidu	Analiza użyteczności kosztów. Model drzewa decyzyjnego w horyzoncie 2 lat z kosztami aktualnymi na 2009 rok w oparciu o dane z badań RCT	Wykazano, że retygabina jest mniej kosztowna i bardziej skuteczna niż lakozamid (retygabina dominuje).  RET vs LCM Koszty leków: -81,95 EUR Uniknięte koszty opieki zdrowotnej: 94,20 EUR, Zyskane QALY: 0,009 ICUR – retygabina dominująca
<b>Nunes 2013</b> <u>Źródła finansowania:</u> zaznaczono, iż autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów	Opis wyników z rekomendacji klinicznej NICE CG137 ( <i>Epilepsy, Full Guideline</i> ) dla lakozamidu w terapii wspomagającej nawracających napadów padaczkowych i/nie wtórnie uogólnionych. (Wielka Brytania)	Lakozamid jako terapia wspomagająca w porównaniu do braku terapii wspomagającej (placebo)	Perspektywa UK NHS. Horyzont 15-letni, efektywne zdrowotne na podstawie danych z badań RCT.	Zastosowanie lakozamidu wiąże się ze wzrostem kosztów o £ 2849 i jednocześnie wzrostem efektów zdrowotnych o 0,043 QALY w porównaniu z brakiem terapii wspomagającej. ICER dla porównania lakozamid vs placebo wynosi £ 66 256/QALY. W porównaniu z innymi terapiami wspomagającymi stosowanymi w leczeniu nawracających napadów padaczkowych (gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny oraz topiramatu) lakozamid jest bardziej kosztowny i prowadzi do uzyskania nieznacznie większego efektu zdrowotnego.
<b>Craig 2013</b> <u>Źródła finansowania:</u> zaznaczono, iż autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów	Cel: opis i krytyczna ocena dokumentów złożonych przez podmiot odpowiedzialny retygabiny do NICE, na podstawie których wydano rekomendację dotyczącą stosowania retygabiny w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i/nie wtórnie uogólnionych u dorosłych (Wielka Brytania).	retygabina jako terapia wspomagająca vs eslikarbazyna, lakozamid, pregabalina, tiagabina, zonisamid oraz brak terapii wspomagającej	Analiza użyteczności kosztów. Model drzewa w horyzoncie 2 lat poszerzony w analizie wrażliwości do 15 lat Dane efektywności w oparciu o dane z badań RCT	Wnioski: retygabina nie jest efektywna kosztowo w porównaniu do braku terapii wspomagającej jednakże jest kosztowo efektywna w porównaniu do innych leków stosowanych jako terapia wspomagająca.
<b>Simoens 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> UCB Pharma	Terapia wspomagająca w leczeniu chorych z wtórnie uogólnionymi napadami padaczkowymi ogniskowymi w Belgii	Lakozamid w dawce 300 mg/dzień jako terapia wspomagająca standardowej terapii p/padaczkowej vs standardowa terapia	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa belgijskiego płatnika Model drzewa decyzyjnego w horyzoncie 2 lat w oparciu o dane z badań RCT Użyto cen z 2008 roku.	W horyzoncie 2-letnim zastosowanie lakozamidu prowadziło do wzrostu QALY o 0,038 oraz zmniejszenia kosztów o 3619 EUR w porównaniu do standardowej terapii solo.  Wnioski autorów: lakozamid wydaje się być kosztowo-efektywną opcją leczenia w badanej populacji w Belgii.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Craig 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> NIHR HTA	Cel: krytyczna ocena dokumentów złożonych przez podmiot odpowiedzialny retygabiny do NICE, na podstawie których wydano pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania retygabiny w terapii wspomagającej w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej, (Wielka Brytania).	p/padaczkowa retygabina w porównaniu do lakozamidu	Analiza użyteczności kosztów. W oparciu o wyniki skuteczności uzyskane w fazie podtrzymującej badań RCT. W analizie zastosowano model drzewa decyzyjnego w horyzoncie 2 lat. Wyniki przedstawiono z perspektywy NHS (Wie ka Brytania).	Wykazano, iż retygabina jest mniej kosztowna i bardziej skuteczna niż lakozamid (retygabina dominuje).  <u>RET vs LCM</u> Koszty leków: -91 GBP Zyskane QALY: 0,007 ICUR – retygabina dominująca
<b>Simoens 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> UCB Pharma	<b>Szwecja</b>	Lakozamid dodany do standardowej terapii w porównaniu do standardowej terapii	Analizy CEA i CUA, przeprowadzone z perspektywy płatnika w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceniano koszty: leków, porady lekarza, testów laboratoryjnych, hospitalizacji. Nie uwzględniano dyskontowania.	Koszty inkrementalne un knięcia jednego napadu to: 394 EUR w horyzoncie 6 miesięcy; 190 EUR w 12 miesięcy; 169 EUR w 24 miesięcy oraz 156 EUR w horyzoncie 24 miesięcy. Koszty inkrementalne uzyskania QALY to: 30,254 EUR w horyzoncie 6 miesięcy, 29,305 EUR w 12 miesięcy, 28,651 EUR w 18 miesięcy oraz 27,641 w horyzoncie 24 miesięcznym.
	<b>Belgia</b>	Lakozamid 300 mg/d dodany do standardowej terapii w porównaniu do standardowej terapii	Analizy CEA i CUA, przeprowadzone z perspektywy płatnika w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceniano koszty: leków, porady lekarza, testów laboratoryjnych, hospitalizacji. Uwzględniono 3% stopę dyskontową dla kosztów i 1,5% dla wyników.	W okresie 24 miesięcy stosowanie lakozamidu w połączeniu ze standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii zmniejsza ilość napadów o 7, zwiększa QALY o 0,038 a także zmniejsza koszty o 3619 EUR na jednego pacjenta.
	<b>Finlandia</b>	Lakozamid dodany do standardowej terapii w porównaniu do standardowej terapii	Analizy CEA i CUA, przeprowadzone z perspektywy płatnika w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceniano koszty: leków, porady lekarza, testów laboratoryjnych, hospitalizacji. Nie uwzględniano dyskontowania.	W okresie 24 miesięcy stosowanie lakozamidu w połączeniu ze standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii zmniejsza ilość napadów o 8,92, zwiększa QALY o 0,041 a także zwiększa koszty o 831 EUR na jednego pacjenta.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena kosztów stosowania lakozamidu w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w porównaniu do retygabiny.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) na podstawie założenia

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest lakozamid w porównaniu do retygabiny (Trobalt®).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, co daje podstawy do oceny kosztów przewlekłego leczenia.

**Dyskontowanie**

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) oraz przyjęty horyzont czasowy wyników nie dyskontowano.

**Koszty**

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, ze stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

**Model**

Model został skonstruowany w programie Microsoft Excel.

W pierwotnej analizie ekonomicznej szacowano roczne koszty stosowania leków w oparciu o ich DDD wynoszące [redacted] dla lkozamidu i [redacted] dla retygabiny.

Wartości skuteczności przedstawione w uzupełnieniu do analizy ekonomicznej dotyczyły lkozamidu w dawce [redacted], w związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono również wariant, w którym oszacowano roczny koszt stosowania lkozamidu zakładając zużycie leku na poziomie [redacted] natomiast koszt stosowania retygabiny obliczono zakładając zużycie leku na poziomie [redacted]

[redacted] testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat przeprowadzonej przez autorów analizy walidacji.

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

Tabela 43. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg. Tab. 12 Uzpełnień]

Parametr	Wartość		Źródło/uwagi
			Uzpełnienia analiz
			Uzpełnienia analiz
			Uzpełnienia analiz
			Uzpełnienia analiz
			Uzpełnienia analiz
			Uzpełnienia analiz
Koszt RET, PLN/opak.:			Uzpełnienia analiz
-	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	
Średni ważony udziałem w rynku koszt RET	226,51	230,11	

\* odpowiednio: 21 tabl. x 50 mg, 84 tabl. x 50 mg, 84 tabl. x 100 mg, 84 tabl. x 200 mg, 84 tabl. x 300 mg, 84 tabl. x 400 mg, 21 tabl. x 50 mg+ 42 tabl. x 100 mg retygabiny.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Chorzy powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator wybrano retygabinę.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	[redacted] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Biorąc pod uwagę wyniki AKL oraz wyniki w odnalezionych analizach ekonomicznych należałoby rozważyć przeprowadzenie analizy użyteczności-kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Autorzy analizy powinni rozważyć przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W analizie klinicznej wykazano różnice istotne statystyczne pomiędzy lakoزامidem a retygabiną zarówno odnośnie skuteczności, jak i bezpieczeństwa, dodatkowo wnioskodawca wielokrotnie zwracał uwagę, na zgłaszane komunikaty dotyczące bezpieczeństwa retygabiny, które także wpływają na różnice w profilach bezpieczeństwa analizowanych substancji czynnych.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy ze względu przyjętą technikę analityczną.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK/?	Autorzy analizy nieprawidłowo wyznaczyli podstawę limitu w nowej grupie limitowej. (patrz uwaga rozdz. 4.4.)

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

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



#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono w Agencji walidację wewnętrzną modelu, poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami (w zakresie, w jakim jest to możliwe, w zależności od dostępności źródeł).

Model został skonstruowany prawidłowo z wykorzystaniem programu Microsoft Excel. W analizie nie pominięto kluczowych parametrów.

Opis analizy ekonomicznej jest bardzo ubogi, utrudniający a czasami wręcz uniemożliwiający pełną weryfikację.



#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy











>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

The table is a complex grid with approximately 15 columns and 12 rows. It is heavily redacted with large yellow blocks at the top and bottom. The visible grid contains data points, likely representing economic evaluation results, with some cells highlighted in light blue and others in light yellow. The table is organized into several horizontal sections, each separated by a light blue header row. The data within the grid is not legible due to the redactions.

Table with redacted content (yellow background).

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena kosztów stosowania lakoamidu w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w porównaniu do retygabiny.

[redacted] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w rocznym horyzoncie czasowym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wyników (np. ceny progowej) dla wszystkich wnioskowanych opakowań.

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat<sup>®</sup>, UCB), w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).”

Wnioskodawca zawęził populację docelową w stosunku do wskazania rejestracyjnego (patrz tab. 5 niniejszej AWA) z powodu „pozycjonowania leku, jako alternatywnego leku dodanego i wnioskowania o finansowanie ze środków publicznych w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji co najmniej jednego leku [powinno być co najmniej dwóch leków – przypis analityka AOTM] stosowanego w padaczce lekoopornej.”

##### Populacja i wielkość sprzedaży

[redacted]

>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

**Perspektywa**

Przyjęto perspektywę płatnika, tj.: NFZ oraz wspólną (NFZ i pacjenta).

**Horyzont czasowy**

Założono 3 letni horyzont czasowy (2014-2016 r.).

**Kluczowe założenia**

[Redacted text block]



>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

[Redacted]

(patrz uwaga w roz. 5.2. niniejszej AWA).

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted] leków refundowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu padaczki opornej na leczenie [Redacted] natomiast ich koszt podano zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24.06.2013 r., [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Koszty**

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych.

Nie uwzględniono kosztów monitorowania stanu chorego, kosztów podania leku oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Przyjęto, że nie jest możliwe wiarygodne przypisanie powyższych kosztów bezpośrednio do terapii konkretnym lekiem przeciwpadaczkowym. Autorzy BIA wnioskodawcy zaznaczyli, że nie przypuszcza się, żeby istniały istotne różnice w zakresie tych kosztów między lekami przeciwpadaczkowymi.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne nastąpi w tym czasie stabilizacja w analizowanym rynku?	TAK	Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że przyjęty 3-letni horyzont czasowy „będzie wystarczający do określenia kierunku zachowania się rynku i jego stabilizacji w średnim terminie”. Należy mieć na uwadze, że prognozowanie w dłuższym horyzoncie wiąże się z trudnymi do przewidzenia zmianami na rynku, np. wprowadzeniem nowych leków.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	W BIA uwzględniono substancje czynne stosowane we wskazaniu szerszym (padaczka lekoopoma) niż wnioskowane (terapia dodana u chorych > 16 r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu $\geq 2$ prób terapii dodanej). W podobnym wskazaniu od maja 2013 r. jest finansowana retygabina (terapia dodana u chorych > 18 r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu $\geq 2$ prób terapii dodanej), [redacted] (stan na dzień składania wniosku, tj. 17.09.2013 r.). Po przeanalizowaniu przez AOTM dostępnych danych NFZ dotyczących refundacji retygabiny (do czerwca 2013 r. wydano 91 800 DDD łącznie o wartości 35,9 tys. PLN, natomiast do lipca 2013 r. – 147 000 DDD łącznie o wartości ok. 64 tys. PLN) widać wzrost stosowania tego leku, jednak w porównaniu z innymi substancjami

		czynnymi uwzględnionymi w BIA jest on nieznaczny. W związku z powyższym trudno przewidzieć przyszły podział rynku czy udział retygabiny będzie się dalej zwiększał, czy będzie ograniczony [redacted]  Dane dotyczące finansowania substancji czynnych uwzględnionych w analizie są zgodne ze stanem na dzień składania wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator przyjęto retygabine. [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	[redacted] odmiennym mechanizmem działania oraz inną postacią farmaceutyczną niż retygabina (lkozamid nasila wolną inaktywację kanałów sodowych i dostępny jest w postaci tabletek powlekanych i syropu, a retygabina – aktywuje kanały potasowe i jest dostępna w postaci tabletek powlekanych). Dodatkowo podkreślił odmienny efekt zdrowotny „w kontekście liczby zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej występujących w grupie retygabiny w porównaniu do grupy lkozamidu uzyskanych w przeglądzie systematycznym, jak również liczby chorych, którzy ukończyli badania, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności opisanych” w ChPL oraz komunikatów EMA i FDA „można uznać, że lkozamid charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do retygabiny”. Zwrócono także uwagę na różnice we wskazaniach rejestracyjnych – lkozamid może być stosowany w populacji od 16 r.ż., a retygabina od 18 r.ż. Wątpliwości budzi fakt, że art. 15 ust 3 pkt 2 mówi, iż opierając się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. [redacted]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Wnioskodawca założył, że [redacted] będzie wyznaczało podstawę w [redacted] grupie leków. Nie uzasadniono takiego sposobu postępowania. Natomiast zgodnie z art. 15 ust 4 ustawy o refundacji podstawę limitu w danej grupie limitowej leków

&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

		stanowi najwyższą spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia <b>15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD</b> (...). W związku z czym biorąc pod uwagę liczbę sprzedanych opakowań i DDD w poszczególnych opakowaniach, oszacowano % obrót ilościowy, według którego podstawą limitu powinno być opakowanie [redacted] (oszacowania przedstawiono w obliczeniach własnych AOTM).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	-

Wnioskodawca powinien uwzględnić w swoich obliczeniach wszystkie opakowania produktu leczniczego Vimpat, o których refundacje się ubiega, [redacted]

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA wnioskodawca powinien uwzględnić interwencje obecnie stosowane w danej populacji (odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną), [redacted]

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

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

Według ekspertów klinicznych ok. 30% napadów padaczkowych jest oporna na leczenie i dotyka ok. 55-60 tys. osób ogółem (wg prof. D. Ryglewicz); 50-80 tys. ([redacted]) lub 30-40 tys. (prof. D. Ryglewicz) chorych  $\geq$  16 roku życia oraz ok. 30-40 tys. dorosłych osób ([redacted]). W związku z czym w ramach terapii III linii lakoamidem może być leczonych ok. 10% wszystkich pacjentów z padaczką lekooporną, czyli ok. 3-4 tys. chorych (prof. D. Ryglewicz, [redacted]) lub 5-8 tys. chorych w I roku stosowania niniejszej technologii medycznej ([redacted]). Dodatkowo [redacted] zwrócił uwagę, że jego oszacowania mogą być potencjalnie znacznie wyższe, gdy przyjmie się, że „w istocie u każdego pacjenta z najlepiej nawet kontrolowanymi terapeutycznie napadami, padaczka może ewoluować w kierunku oporności terapeutycznej – w przypadku urazu, zakażenia/zapalenia, dołączającej się patologii OUN (udar, zapalenie, nowotwory), przestrojenia hormonalnego etc.”.

Określona przez wnioskodawcę populacja docelowa jest zgodna z oszacowaniami dwóch ekspertów klinicznych oraz niedoszacowana wg innego eksperta.

Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na [redacted]. Nie rozważono zgodnie z polskimi wytycznymi HTA wariantu opartego na populacji docelowej oszacowanej na danych epidemiologicznych.

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



>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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



[Redacted text block]

**5.3.2. Obliczenia własne Agencji**

Wnioskodawca przyjął opakowanie [redacted] jako podstawę limitu w [redacted] grupie leków, bez podania uzasadnienia takiego postępowania. Zgodnie z art. 15 ust 4 ustawy o refundacji podstawę limitu wyznacza się biorąc pod uwagę m.in.: procentowy udział ilościowy liczony według DDD. Analityk AOTM do wyliczenia niniejszego parametru posłużył się [redacted]

[redacted] W ten sposób oszacowano, że najwyższą z pośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD jest [redacted] Poniżej przedstawiono wyliczenia własne uwzględniające nową podstawę w grupie limitowej.

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

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

>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych lekozamidu (Vimpat®, UCB) w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjent) w 3 letnim horyzoncie czasowym (2014-2016 r.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

Brak uwag.

**7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



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



## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, dotyczących zastosowania lakozamidu w terapii wspomagającej w leczeniu padaczki ogniskowej u pacjentów powyżej 16 rż z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej 2 prób terapii dodanej, w bazach bibliograficznych, serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2008-2013), opublikowane w j. polskim lub angielskim. Wykorzystano również informacje o rekomendacjach klinicznych odnalezionych przez autorów APDW.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 65. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE, NCGC, Wielka Brytania, 2012	Diagnostyka i leczenie padaczek u dorosłych i dzieci w ramach podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej (NICE – Terapia dodana u dzieci, młodzieży i dorosłych z opornymi napadami częściowymi, NCGC – Leczenie farmakologiczne napadów częściowych)	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Pozytywna: lakozamid wśród leków III rzutu w leczeniu napadów ogniskowych (częściowych)
DGN, Niemcy, 2012	Diagnostyka i leczenie padaczek u dorosłych	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Pozytywna: terapia wspomagająca w padaczce ogniskowej (lek umieszczony w I grupie, tj. w grupie leków najczęściej stosowanych w terapii padaczki zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym)
PTE, Polska, 2012	Robocza wersja rekomendacji dotyczących leczenia padaczki zaproponowana przez Polskie Towarzystwo Epileptologii	Brak informacji	Pozytywna: lakozamid wśród leków III rzutu w leczeniu napadów ogniskowych (częściowych)
PTN (Sekcja Padaczki), Polska, 2011	Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce	Brak informacji	Pozytywna: w przypadku napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez

Skróty: NICE - National Institute for Health and Care Excellence, NCGC - National Clinical Guideline Centre, DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, PTE - Polskie Towarzystwo Epileptologii, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne.

Odnaleziono również publikację dotyczącą lakozamidu w biuletynie *Prescrire International* [Prescrire 2009]. Podsumowanie opatrzone adnotacją „Nic nowego”. W podsumowaniu zawarto informację, iż u pacjentów z padaczką oporną z napadami częściowymi, dodanie lakozamidu do stosowanego leczenia, nie wykazało większej skuteczności niż zastosowanie innych leków przeciwpadaczkowych. Stosowanie lakozamidu wystawia pacjentów na ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i nie jest lepiej tolerowane niż pozostałe leki. Lepszym rozwiązaniem od zastosowania lakozamidu u pacjentów z lekooporną padaczką częściową jest optymalizacja dotychczasowej terapii skojarzonej.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie lakozamidu, czy to w III rzucie leczenia napadów ogniskowych (NICE/NCGC 2012, PTE 2012), w terapii wspomagającej w padaczce ogniskowej (DGN 2012) czy też w przypadku napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez (PTN 2011).

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 66. Rekomendacje refundacyjne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Francja HAS (Haute Autorite de Sante), 2009	Finansowanie lakozamidu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych wtórnio uogólnionych w połączeniu z innymi lekami p/padaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia	<b>Zalecenia:</b> Komisja Przejrzystości rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Vimpat® (lakozamid) na liście leków refundowanych dla ubezpieczonych w aptekach ogólnodostępnych (opakowania 14 i 56 tabletek oraz syrop 15mg/ml) oraz we wszystkich postaciach dla użytku szpitalnego. Poziom refundacji: 65% <b>Uzasadnienie:</b> Vimpat nie prowadzi do dodatkowych efektów, jednakże stanowi alternatywę terapeutyczną w leczeniu padaczki.
Szkocja Scottish Medicines	Finansowanie Lakozamidu w leczeniu napadów	<b>Zalecenia:</b> Vimpat® (lakozamid) został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS we wspomagającym leczeniu napadów padaczkowych częściowych i

## &gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

Consortium (532/09), 09 January 2009	padaczkowych częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w połączeniu z innymi lekami p/padaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia	częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat. <u>Uzasadnienie:</u> W uzasadnieniu stwierdzono, iż odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych lakoamidem była istotnie większa w porównaniu do pacjentów leczonych placebo. Zastosowanie lakoamidem powinno być ograniczone do populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie i powinno zostać rozpoczęte przez lekarza mającego odpowiednie doświadczenie w leczeniu padaczki.
Australia PBAC 2010 i 2011	Finansowanie lakoamidem w terapii skojarzonej z dwoma lub więcej lekami p/padaczkowymi w leczeniu częściowych napadów padaczkowych u chorych nieskutecznie leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia (2010) oraz w terapii w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziałującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia (2011)	<u>Zalecenia 2010:</u> PBAC 2010: rekomenduje stosowanie leku do stosowania w terapii skojarzonej z dwoma lub więcej lekami przeciwpadaczkowymi w leczeniu częściowych napadów padaczkowych, u chorych nieskutecznie leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi w wieku powyżej 16 r.ż. Stosowanie jest ograniczone do chorych nieskutecznie leczonych lekiem pierwszego rzutu oraz co najmniej dwoma lekami drugiego rzutu stosowanymi w terapii skojarzonej. Lakoamid zapewni dodatkowe możliwości terapeutyczne w leczeniu padaczki lekoopornej. <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja została wydana na podstawie analizy efektywności-kosztowej. Padaczka jest szeroko rozpowszechnioną chorobą, a dla wielu pacjentów stosowane leki przeciwpadaczkowe są nieefektywne i powodują nieakceptowane działania niepożądane. Lakoamid może być dodatkową opcją terapeutyczną dla tych pacjentów. <u>Zalecenia 2011:</u> W 2011 roku rozpatrywano wniosek o rozszerzenie obecnej listy PBS o leczenie lakoamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziałującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia. Wniosek został odrzucony. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC odrzucił wniosek o rozszerzenie wskazań na liście PBS uzasadniając to niewłaściwym doborem komparatora do analizy oraz zauważył, że brak jest dowodów potwierdzających wyższą efektywność kliniczną lakoamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziałującymi na kanały sodowe w porównaniu do leków przeciwpadaczkowych stosowanych w drugiej linii leczenia w połączeniu z jakimikolwiek innymi lekami przeciwpadaczkowymi.
Nowa Zelandia PTAC, 2011	Rekomendacja zmian w kryteriach włączenia pacjentów do finansowania lakoamidem w leczeniu częściowych napadów padaczki u pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana, lub u których występują nieakceptowane działania niepożądane po stosowaniu innych leków	<u>Zalecenia:</u> PTAC ponownie zrewidował kryteria wcześniej rekomendowane do stosowania w ramach leczenia lakoamidem pacjentów z oporną na leczenie epilepsją. PTAC przyjął, że nie powinno być wymogu otrzymania trzech blokerów kanałów sodowych przed włączeniem leczenia lakoamidem gdyż wg. doniesień klinicyстів istnieje małe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie trzecim blokerem w przypadku gdy pacjent nie reaguje na dwa blokery kanałów sodowych. Stwierdzono także, iż u pacjentów opornych na leczenie może być stosowana jedna opcja terapeutyczna.  W Nowej Zelandii rozpoczęto finansowanie leku Vimpat® (lakoamid) od 1 maja 2011r. Lakoamid finansowany jest dla osób, u których napady padaczkowe nie były odpowiednio kontrolowane po zażyciu aktualnie dostępnych leków oraz dla osób u których działania niepożądane dotychczasowych terapii były nie do zaakceptowania. PHARMAC szacuje, że po trzech latach populacja chorych leczonych lakoamidem liczyć będzie 400 osób. PHARMAC szacuje również, że finansowanie lakoamidem przez pięć lat będzie kosztować płatnika 4 800 000 dolarów.
Kanada CADTH, 2011	Finansowanie terapii lakoamidem w leczeniu pacjentów z częściowymi napadami.	<u>Zalecenia:</u> CEDAC rekomenduje finansowanie lakoamidem w terapii wspomagającej lekoopornej padaczki z napadami częściowymi u pacjentów, którzy spełniają następujące warunki: • znajdują się pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu padaczki, • aktualnie przyjmują 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych oraz • u których inne leki przeciwpadaczkowe okazały się nieskuteczne lub nieodpowiednie. <u>Uzasadnienie:</u> W trzech podwójnie zaślepionych RCT lakoamid wykazał istotną redukcję częstości wystąpienia napadów w porównaniu do placebo. Lakoamid jest jednak bardziej kosztowny w porównaniu z innymi lekami p/padaczkowymi.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych i dokumentów odnoszących się do finansowania leku Vimpat (lakoamid) w padaczkę. Wśród odnalezionych rekomendacji 2 były pozytywne (Francja, Szkocja) i odnosiły się do finansowania lakoamidem w leczeniu napadów padaczkowych częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w połączeniu z innymi lekami p/padaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia. Wśród pozostałych rekomendacji 3 były pozytywne z ograniczeniami (Kanada, Australia i Nowa Zelandia), ograniczenia dotyczyły m.in. leczenia pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana, lub u których występują nieakceptowalne działania niepożądane po stosowaniu innych leków. Odnaleziono także dokument PBAC z 2011, w którym odrzucono wniosek o rozszerzenie obecnej listy PBS o leczenie lakoamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie

oddziaływującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 67. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące lakozamidu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE/NCGC 2012	+			Leczenie III rzutu napadów ogniskowych (częściowych)	
	Niemcy	DGN 2012	+			Terapia wspomagająca w padaczkę ogniskowej	
	Polska	PTE 2012	+			Leczenie III rzutu napadów ogniskowych (częściowych)	
	Polska	PTN 2011	+			Leczenie napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2009	+			Poziom refundacji 65%	
	Szkocja	SMC 2009	+			-	
	Australia	PBAC 2010		+		Stosowanie jest ograniczone do chorych nieskutecznie leczonych lekiem pierwszego rzutu oraz co najmniej dwoma lekami drugiego rzutu stosowanymi w terapii skojarzonej.	
	Australia	PBAC 2011	Odrzucenie wniosku o rozszerzenie finansowania o leczenie lakozamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziaływującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia.				
	Nowa Zelandia	PTAC 2010		+		Ograniczenie do finansowania lakozamidu w leczeniu częściowych napadów padaczki u pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana, lub u których występują nieakceptowane działania niepożądane po stosowaniu innych leków	
	Kanada	CADTH 2011		+		Ograniczenie do pacjentów, którzy znajdują się pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu padaczki, aktualnie przyjmują 2 lub więcej leki p/padaczkowe oraz, u których te leki są nieskuteczne.	

Skróty: NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCGC – National Clinical Guideline Centre, DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, PTE – Polskie Towarzystwo Epileptologii, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne.

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 68. Informacje o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku Vimpat w innych krajach.



>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 69. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab n. med. Danuta Ryglewicz	<p>„Lakoamid jest co najmniej od 4 lat szeroko stosowany w różnych krajach świata szczególnie, u chorych z padaczką lekooporną u których nie udało się uzyskać kontroli napadów pomimo stosowania licznych leków przeciwpadaczkowych II linii. W randomizowanych badaniach klinicznych uzyskano pozytywny efekt terapeutyczny u pacjentów leczonych nieskutecznie przez wiele lat różnymi lekami przeciwpadaczkowymi. W przeprowadzonych badaniach 50-70% chorych było w okresie poprzedzającym randomizację leczonych nieskutecznie 7-mioma różnymi lekami przeciwpadaczkowymi, w tym lekami nowej generacji.</p> <p>Lakoamid ma nowy, unikalny mechanizm działania – selektywnie powoduje wzrost wolnej aktywacji potencjał zależnych kanałów sodowych.</p> <p>Lakoamid jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. W długofalowych badaniach (okres obserwacji do 5 lat) stwierdzono u 46.6% zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych o &gt; 50% - co jest efektem bardzo dobrym biorąc pod uwagę, że byli to chorzy przez wiele lat nieskutecznie leczeni, w tym również lekami</p>	<p>„Nie ma argumentów, poza ewentualnie ekonomicznymi, które wskazywałyby, że lakoamid nie powinien być finansowany. Jest to lek dobry i skuteczny. Ze względu na koszt leczenia lakoamid powinien być refundowany jako lek III-ej linii, kiedy leczenie co najmniej 2 lekami przeciwpadaczkowymi II-ej linii w terapii dodanej okazało się nieskuteczne.”</p>	<p>„Uważam, że lakoamid powinien być refundowany do leczenia padaczki ogniskowej u chorych u których leczenie w monoterapii 2 różnymi przeciwpadaczkowymi lekami I-ej linii i 2 lekami w terapii dodanej dobranymi odpowiednio do rodzaju napadów okazało się nieskuteczne.</p> <p>Koszt leczenia lakoamidem trzeba analizować biorąc pod uwagę wysokie koszty związane z hospitalizacją chorych z padaczką lekooporną (kilka, a czasami kilkanaście hospitalizacji w ciągu roku) oraz fakt, że są to przeważnie chorzy leczeni 2 lub 3 lekami w tym przynajmniej 1-2 nowej generacji. Należy podkreślić, że u chorych, u których stosuje się politerapię wprowadzenie nowego leku przeważnie powoduje wycofanie się z leczenia jednym z poprzednio stosowanych. Tak więc bezpośredni koszt leczenia jest pomniejszony o koszty leku wycofanego.”</p>

## &gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczkę ogniskowej

	<p>nowej generacji.”</p> <p>„Zastosowanie lako zamidu jako leku stosowanego w III rzucie terapii padaczki pozwoli na zmniejszenie częstości napadów u pacjentów – wraz ze wszystkimi konsekwencjami tego stan, tzn.: zmniejszeniem ryzyka powikłań napadu, zmniejszeniem zagrożenia zgonu, poprawą stanu ogólnego pacjenta, zmniejszeniem ryzyka deterioracji intelektualnej i charakterologicznej, zaburzeń zachowań oraz poprawą jakości życia pacjenta.”</p>	<p>Nie dostrzegam powodów dla których lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych”.</p>	<p>„Lako zamid posiada odmienny od dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych mechanizm działania – jest pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym, który selektywnie indukuje powolną inaktywację kanałów sodowych; stanowi przez to alternatywę dla stosowanej polipragmazji, częściej w kohorcie pacjentów z padaczką, do której jest kierowany.</p> <p>Lek stwarza dodatkową szansę kontroli napadów dla których na padaczkę leczonych nieskutecznie, zwykle w warunkach polipragmazji; w terapii padaczki regułą winno być dodawanie lako zamidu do każdego II leku p-civ padaczkowego – znacznie zmniejsza to zagrożenie polipragmazją.</p> <p>W wynikach badań porównawczych (vs. topiramatu, lamotrygina) – lako zamid odznacza się znacznym profilem bezpieczeństwa. W realnych zastosowaniach niezwykle wąski jest w kraju zasięg i możliwości dodanej terapii III-cio rzutowej: zastosowanie retigabiny jest znacznie ograniczone ze względu na jej profil bezpieczeństwa (ograniczenie pola widzenia).”</p>
	<p>„Lako zamid jest jednym z najnowszych leków przeciwpadaczkowych o unikalnym mechanizmie działania w postaci nasilenia wolnej inaktywacji kanałów sodowych. (...) Lako zamid jest lekiem o wysokiej skuteczności w tłumieniu napadów padaczkowych o charakterze lekooporny. Co wykazano w badaniach oceniających jego działanie w grupie chorych leczonych wcześniej bez powodzenia różnymi lekami przeciwpadaczkowymi i w różnych kombinacjach.</p> <p>Lako zamid charakteryzuje się także jednym z największych wskaźników retencji długoterminowej po roku i trzech latach obserwacji. Jego skuteczność w tłumieniu napadów padaczkowych (&gt;50%) nawet po 4 latach leczenia okazała się wysoka. Jest to ważna cecha leków przeciwpadaczkowych, oceniająca skuteczność preparatów, dzięki której istnieje możliwość łatwiejszego doboru leczenia u chorych z lekoopornymi postaciami choroby.</p> <p>Profil tolerancji tego leku jest korzystny. Częste objawy niepożądane takie jak bóle i zawroty głowy, oczopląs i diplopia są związane z wielkością dawki. Poprawa jakości życia i brak negatywnego wpływu na funkcje poznawcze, co wykazano w długofalowych obserwacjach chorych leczonych także innymi lekami przeciwpadaczkowymi, czyni ten preparat bezpiecznym dla chorych. Brak wpływu na funkcje poznawcze stanowi bardzo ważną cechę leków, szczególnie tych preparatów, które muszą być stosowane w sposób przewlekły i często stosowane są w schemacie politerapii.</p> <p>Lako zamid ma korzystny profil farmakokinetyczny. Nie wchodzi w interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, co znacznie ułatwia stosowanie go w formie politerapii. W połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, które działają na kanały sodowe np. z kwasem walproinowym, topiramatem, lewetyracetamem i gabapentyną, okazał się lekiem o wyższej skuteczności i lepszej tolerancji niż w</p>	<p>Nie podano argumentów.</p>	<p>„Lako zamid jako jeden z najnowocześniejszych leków przeciwpadaczkowych o unikalnym mechanizmie działania, profilu farmakokinetycznym, dobrej i potwierdzonej skuteczności i tolerancji w padaczkę z napadami ogniskowymi u chorych powyżej 16 r.ż. powinien być niezwłocznie finansowany ze środków publicznych, przy zachowaniu podstawowego warunku tj. powinien być stosowany w przypadku braku kontroli napadów padaczkowych lub nietolerancji leczenia po wykorzystaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej”.</p>


&gt;16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej

	politerapii z innymi blokerami kanałów sodowych. Ta cecha lakozamidu gwarantuje możliwość prowadzenia tzw. racjonalnej terapii padaczki, skutecznej w tłumieniu napadów padaczkowych, z małą liczbą objawów niepożądanych, w przypadku łączenia różnych leków. Lakozamid jest lekiem szeroko stosowanym i rekomendowanym przez różne gremia i raporty ekspertów" (patrz tab 8).		
	<p>„Lakozamid ma unikalny, niestosowany do tej pory mechanizm działania. To istotna szansa dla grupy chorych nie odpowiadających na leczenie ze względu na nie do końca poznaną patofizjologię choroby.</p> <p>Lakozamid wykazał skuteczność u chorych stosujących bez powodzenia wiele leków przeciwpadaczkowych – zarówno klasycznych jak i nowej generacji.</p> <p>Wykazał skuteczność i tolerancję w terapii długoterminowej (do 8 lat obserwacji w badaniach klinicznych).</p> <p>Lakozamid pozwala na optymalizację terapii – jego umiejętne łączenie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi z uwzględnieniem mechanizmów działania, pozwala na ograniczenie lub eliminację działań niepożądanych terapii i optymalną skuteczność.</p> <p>Lakozamid ma korzystną farmakokinetykę i nie wchodzi w interakcje lekowe, co czyni go korzystną opcją terapii dodanej.</p> <p>Lakozamid jest dostępny w dwóch formach doustnych i formie dożylniej oraz dodatkowo można rozpocząć jego stosowanie od nasycającej dawki terapeutycznej – to przydatne w niektórych sytuacjach klinicznych.</p> <p>Jest lekiem szeroko stosowanym na świecie i znalazł miejsce w standardach i wytycznych terapii padaczki.”</p>	„Nie ma”.	„Podtrzymuję swoje stanowisko z 2011 r. Lakozamid powinien być refundowany jako lek III rzutu leczenia padaczek ogniskowych. Refundacja lakozamidu jest szansą na skuteczne i dobrze tolerowane leczenie dla chorych bez powodzenia stosujących leki I i II rzutu.”

Wszyscy czterech ekspertów klinicznych uważa, za zasadne finansowanie lakozamidu w III linii leczenia opornej padaczki ogniskowej ze środków publicznych. Zwrócili uwagę na jego potwierdzoną skuteczność u pacjentów z lekooporną padaczką i dobry profil bezpieczeństwa oraz unikalny mechanizm działania. Ponadto zaznaczyli, że nie wchodzi on w interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oraz jest zalecany w wytycznych klinicznych i rekomendacjach finansowych. Żaden z ekspertów nie podał argumentu przeciwko finansowaniu ze środków publicznych.

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

**Tabela 70. Opinia przedstawiciela pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Vimpat (lokozamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.**

Przedstawiciel pacjentów	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Istnieje poważna grupa chorych na padaczkę, którzy mimo stosowania dostępnych leków nadal mają problemy z częstymi napadami. Każdy nowy lek, szczególnie o innym mechanizmie działania daje nową szansę na zmniejszenie lub wyeliminowanie napadów u tych chorych. Od wielu lat chorzy na padaczkę w Polsce nie mieli dostępu do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych umieszczonych na liście refundacyjnej – oprócz Trobalt, który jak wynika z otrzymanych informacji jest obciążony poważnymi działaniami ubocznymi.</p> <p>Lek VIMPAT od kilku lat jest refundowany w wielu krajach Europy np. w Czechach, na Słowacji i na Węgrzech. Nie widzę żadnego argumentu ekonomicznego i medycznego, aby chorzy mieli utrudniony dostęp do tego leku, tym</p>	<p>„Według swojej najlepszej wiedzy i woli nie znajduję żadnych merytorycznych przyczyn, dla których lek VIMPAT nie miałby być finansowany ze środków publicznych. Brak refundowanych nowych leków przeciwpadaczkowych jest także niekorzystny dla budżetu Państwa, gdyż źle leczona padaczka to niezdolność do pracy a nawet niezdolność do samodzielnej egzystencji /renta/.”</p>	<p>„W mojej skromnej ocenie cierpiący na padaczkę mają gorszy dostęp do nowoczesnego i skutecznego leczenia schorzenia niż chorzy w innych krajach Unii Europejskiej, w tym w krajach ekonomicznie zbliżonych do Polski np. Słowacja, Czechy, Węgry itp. Nadal czynimy zbyt mało w zakresie poprawy jakości leczenia padaczki – brak jest narodowego programu leczenia epilepsji w Polsce, który powinien być opracowany przez resort zdrowia we współpracy z uznanymi epileptologami”.</p>

	bardziej, że jest lekiem sprawdzonym w badaniach i w codziennej praktyce lekarskiej, gdyż ma inny mechanizm działania niż znane obecnie leki.”		
--	--	--	--

Przedstawiciel pacjentów jest za finansowaniem wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych, w związku z jej innym mechanizmem działania niż dostępne na polskim rynku leki, udowodnionym działaniem w badaniach i praktyce klinicznej oraz finansowaniem w innych krajach UE.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powł., kod 5909990662555; Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662593; Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662623; Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662661; Vimpat (lakoamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505 we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie zawężone w porównaniu z zarejestrowanym).

Produkt leczniczy Vimpat był już przedmiotem oceny AOTM w 2012 r., kiedy to wydano pozytywne stanowisko RK (lek może przynieść korzyść niektórym pacjentom, jednak należy obniżyć jego cenę) i w 2009 r. – negatywne stanowisko RK (brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa, zbyt duży koszt terapii).

### Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się występowaniem nieprovokowanych napadów, w czasie których mogą mieć miejsce zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie. Padaczka oporna to nieskuteczność dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów. Zapadalność wynosi ok. 50-70/100 000/rok, a częstość występowania – ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260-400 tys. osób, a lekooporną postać ma ok. 20-30%.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla lakoamidu w populacji chorych w wieku  $\geq 16$  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) w analizie wnioskodawcy wskazano retygabinę. Jest to jedyna technologia alternatywna aktualnie finansowania ze środków publicznych w podobnym do wnioskowanego wskazania (różnice w wieku pacjentów). W świetle informacji pochodzących z wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wybór komparatora należy uznać za prawidłowy.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca włączył do analizy 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lakoamidu w bezpośrednim porównaniu z placebo (Ben-Manachem 2007, Hałasz 2009 i Chung 2010) oraz 3 badania RCT bezpośrednio porównujące retygabinę z placebo (Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011). Następnie przeprowadził porównanie pośrednie lakoamidu (LCM) z retygabiną (RET) poprzez wspólny komparator – placebo. Wyniki analizowano z uwzględnieniem podziału na wskazane w ChPL dawki lakoamidu: 200 mg/d i 400 mg/d oraz retygabiny: 600 mg, 900 mg i 1200 mg.

- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakoamidem, a retygabiną w zakresie redukcji częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. Według wnioskodawcy natomiast stosowanie LCM 200 i LCM 400 oraz RET 600, RET 900 i RET 1200 powodowało porównywalną redukcję częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą. W przypadku mediany procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni, nie wykonywano porównania pośredniego, stąd niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków o przewadze któregośkolwiek z leków.
- Stosowanie LCM 200 powodowało  $\geq 50\%$  oraz  $\geq 75\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych u istotnie statystycznie mniejszej liczby chorych niż w przypadku przyjmowania RET 1200 między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.

**>16 r.ż. w III linii leczenia wspomagającego w padaczce ogniskowej**

- W grupie LCM 200 odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe w fazie podtrzymującej w porównaniu do grupy RET 1200, przy czym poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr RD.
- Procent czasu trwania leczenia bez napadów padaczkowych w fazie podtrzymującej był istotnie statystycznie większy w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną w zakresie  $\geq 50$  i  $< 75\%$  oraz  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcji częstości napadów padaczkowych. Według wnioskodawcy natomiast odsetek chorych z  $\geq 50\%$  i  $< 75\%$  oraz  $\geq 25$  i  $< 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach.
- W grupie LCM 400 występował mniejszy odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą w porównaniu do grupy RET 600, jednak poziom istotności statystycznej osiągnął jedynie parametr RD.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww punktów końcowych.

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania lakozamidu i retygabiny nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze któregośkolwiek z leków.

**Skuteczność praktyczna**

Autorzy analizy nie oceniali skuteczności praktycznej lakozamidu. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego obejmowały jedynie badania RCT.

**Bezpieczeństwo stosowania**

- Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- ZN powodujące przerwanie leczenia rzadziej występowały w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200 (poziom istotności statystycznej osiągnięty jedynie przez parametr RD)
- Według wnioskodawcy ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach. Osobna analiza na podstawie badania Brodie 2010 wykazała, że CZN występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do RET 900. Wniosków tych nie potwierdza osobna analiza w oparciu o badanie Porter 2007 oraz łączna analiza obydwu badań z uwzględnieniem modelu efektów losowych.
- Amnezja istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- Zaburzenia mowy istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupach LCM 200 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do grup RET 900 i RET 1200. Zaburzenia mowy również rzadziej występowały w grupach LCM 200 i LCM 400 w porównaniu do grupy RET 600 (poziom istotności statystycznej osiągnęły jedynie parametry RD).
- Senność z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 900. Senność rzadziej występowała w grupie LCM 200 w porównaniu do RET 1200 oraz LCM 400 w porównaniu do RET 900 i RET 1200 (jedynie parametry RD osiągnęły poziom istotności statystycznej).
- Drżenie występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 900.
- Zmęczenie istotnie statystycznie rzadziej występowało w grupie LCM 200 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900. Zmęczenie rzadziej występowało w grupie LCM 400 w porównaniu do grup RET 600 i RET 900 (tylko wyniki RD osiągnęły poziom istotności statystycznej).
- Niewyraźne widzenie występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie LCM 200 w porównaniu do grupy RET 1200.
- Wymioty istotnie statystycznie częściej występowały w grupie LCM 400 w porównaniu do grupy RET 1200.
- W przypadku porównań pozostałych dawek leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ww zdarzeń niepożądanych.
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem, a retygabiną pod kątem występowania zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi, bólu głowy, zaburzeń koordynacji ruchowej, astenii, zawrotów głowy z uczuciem wirowania, podwójnego widzenia i nudności. Jednocześnie należy podkreślić, iż w opinii wnioskodawcy ww zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością we wszystkich analizowanych grupach.



Wśród najczęściej występujących w grupie lakozamidu zdarzeń niepożądanych raportowanych we włączonych do analizy badaniach były: zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, ból głowy, senność, zmęczenie, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności i wymioty.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia lakozamidem wymienionych w ChPL Vimpat były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego.

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

Celem analizy była ocena kosztów stosowania lakozamidu w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w porównaniu do retygabiny.

[redacted] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w rocznym horyzoncie czasowym.

[redacted]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®, UCB) w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia).

Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjent) w 3 letnim horyzoncie czasowym (2014-2016 r.).

[redacted]



Ograniczeniami analizy są: nieprzedstawienie wariantu oszacowań dla lakozamidu w oparciu o dane epidemiologiczne

oraz założenie niewłaściwej podstawy w grupie limitowej – (przeprowadzono oszacowania własne AOTM).

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Kliniczne wytyczne brytyjskie NCGC/NICE 2012 oraz robocze polskie PTE 2012 zalecają lakoamid w leczeniu III rzutu napadów ogniskowych (częściowych), niemieckie (DGN 2012) w terapii wspomagającej w padaczce ogniskowej, natomiast polskie (PTN 2011) w przypadku napadów ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez.

Dwie rekomendacje refundacyjne (Francja, Szkocja) pozytywnie odnosiły się do finansowania lakozamidu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych w połączeniu z innymi lekami p/padaczkowymi u pacjentów powyżej 16 roku życia. Trzy kolejne rekomendacje (Kanada, Australia i Nowa Zelandia) były pozytywne z ograniczeniami, które dotyczyły m.in. leczenia pacjentów, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana lub u których występują nieakceptowalne działania niepożądane po stosowaniu innych leków. Odnaleziono także dokument PBAC z 2011, w którym odrzucono wniosek o rozszerzenie obecnej listy PBS o leczenie lakozamidem w połączeniu z lekami przeciwpadaczkowymi nie oddziałującymi na kanały sodowe u osób z częściowymi napadami padaczkowymi, które nie są kontrolowane w zadowalający sposób poprzez leki wybrane w pierwszym rzucie leczenia.

#### **Uwagi dodatkowe**

Należy mieć na uwadze niekonsekwencję w analizach wnioskodawcy: w analizie klinicznej wykazano różnice istotne statystyczne pomiędzy lakozamidem a retygabiną zarówno odnośnie skuteczności, jak i bezpieczeństwa, dodatkowo wnioskodawca wielokrotnie zwracał uwagę, na zgłaszane komunikaty dotyczące bezpieczeństwa retygabiny, które także wpływają na różnice w profilach bezpieczeństwa analizowanych substancji czynnych. W analizie ekonomicznej natomiast przeprowadza analizę minimalizacji kosztów i

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- AOTM** Strona Agencji Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu 23.10.2013 r.)
- Ben-Menachem 2007** Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1308-17. Clinical Trial Report SP667 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Beyenburg 2010** Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010; 51:7-26.
- Beyenburg 2012** Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2012;53(3):512-20.
- Bodalía 2013** Bodalía PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Won-derling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jan 28. doi: 10.1111/bcp.12083.
- Brodie 2010** Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, Nohria V, Mansbach H; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010;75(20):1817-24.
- CADTH 2011** CEDAC Final Recommendation – Lacosamide (Vimpat – UCB Canada Inc.) Indication: Epilepsy, Partial-Onset Seizures
- CHMP 2013** European Medicines Agency (EMA). EMA/321395/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/human/001245/WC500143799.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/human/001245/WC500143799.pdf) [dostęp 13.11.2013].
- Chung 2010** Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):958-67. Clinical Trial Report SP754 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Costa 2011** Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1280-91.
- Craig 2011** Craig D, Rice S, Paton F, Fox, D, Woolacott, N. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.
- Craig 2013** Craig D, Rice S, Paton F, Fox, D, Woolacott, N. Retigabine for the Adjunctive Treatment of Adults with Partial-Onset Seizures in Epilepsy with and without Secondary Generalization, A NICE Single Technology Appraisal *PharmacoEconomics* (2013) 31:101–110
- DGN 2012** 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.
- EFNS 2010** Meierkord H, Boon P, Engelsen B et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 348–355. Tłumaczenie w: [Medycyna Praktyczna Neurologia 2010/03](http://www.mp.pl/artykuly/53241) [dostęp 07.11.2013r.]
- EMA 2011** Questions and answers on the review of Vimpat (lacosamide) 15mg/ml syrup. Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004, 21 September 2011, EMA/CHMP/762478/2011 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2011/09/WC500112783.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/09/WC500112783.pdf) (data dostępu 17.10.2013 r.)
- EPAR 2013** Vimpat – EPAR – All Authorised presentations, update 26/02/2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/000863/WC500050340.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000863/WC500050340.pdf) (data dostępu 17.10.2013 r.)
- FDA** Strona internetowa Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/> (data dostępu 23.10.2013 r.)
- FDA 2008** Food and Drug Administration (FDA). News & Events. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116991.htm> [dostęp 12.11.2013 r.]
- FDA 2013a** Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm342620.htm> [dostęp: 12.11.2013r.]
- FDA 2013b** Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – April 2013 <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm351738.htm> [dostęp: 12.11.2013r.]
- FDA 2013c** FDA Drug Safety Communication: Anti-seizure drug Potiga (ezogabine) linked to retinal abnormalities and blue skin discoloration. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm349538.htm> [dostęp: 12.11.2013r.]
- French 2011** French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, Mansbach H, Nohria V; RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011;76(18):1555-63.
- Gao 2013** Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*. 2013 Jan;103(1):31-44.
- Goldenberg 2010** Goldenberg MM. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures - Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(7):392-415.
- Halasz 2009** Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*.

	2009 Mar;50(3):443-53. Clinical Trial Report SP755 – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.
<b>HAS 2009</b>	Transparency Committee Opinion – Vimpat (UCB Pharma SA)
<b>Husain 2012</b>	Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset sei-zures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. <i>Epilepsia</i> . 2012 Mar;53(3):521-8.
<b>ILAE 2009</b>	Kwan P. et al., Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, <i>Epilepsia</i> , 51(6):1069–1077, 20 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x/pdf</a> (data dostępu 16.10.2013 r.)
<b>ILAE 2010</b>	Berg AT., et al., Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, <i>Epilepsia</i> , 51(4):676–685, 20, <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x/pdf</a> (data dostępu 17.10.2013 r.)
<b>Kristian 2013</b>	Kristian B, Wachtmeister K, Stefan F, Forsgren L. Retigabine as add-on treatment of refractory epilepsy--a cost-utility study in a Swedish setting. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2013 Jun;127(6):419-26.
<b>Martyn-St James 2012</b>	Martyn-St James M, Glanville J, McCool R, Duffy S, Cooper J, Hugel P, Lane PW. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. <i>Seizure</i> . 2012 Nov;21(9):665-78.
<b>Messori 1998</b>	Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1998;53:421-427.
<b>MHRA 2008</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Drug Safety Update. Antiepileptics: risk of suicidal thoughts and behaviour . <a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085173">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085173</a> [dostęp 13.11.2013 r.].
<b>MP</b>	Strona Medycyny Praktycznej <a href="http://indeks.mp.pl/">http://indeks.mp.pl/</a> (data dostępu 08.11.2013 r.)
<b>NCGC 2012</b>	The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Methods, evidence and recommendations. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. National Clinical Guideline Centre – January 2012.
<b>NFZ</b>	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&amp;dzialnr=2">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&amp;dzialnr=2</a> (data dostępu 25.10.2013 r.)
<b>NICE 2012</b>	The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012. NICE clinical guideline 137. National Institute for Health and Clinical Excellence.
<b>Nunes 2013</b>	Delgado Nunes et al. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline, <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 2013;9 467–476
<b>Obwieszczenie MZ – 25.10.2013 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf">http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf</a>
<b>Obwieszczenie URPL</b>	OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a> (data dostępu 08.11.2013 r.)
<b>PBAC 2010</b>	PBAC Public Summary Document - Lacosamide, Vimpat (UCB Australia Pty Ltd)
<b>PDR 2008</b>	The Physician's Desk Reference. Vimpat – Product Labeling. <a href="http://www.pdr.net/drug-summary/vimpat?druglabelid=580&amp;id=2843">http://www.pdr.net/drug-summary/vimpat?druglabelid=580&amp;id=2843</a> [dostęp 13.11.2013 r.].
<b>Piedad 2012</b>	Piedad J, Rickards H, Besag FM, Cavanna AE. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. <i>CNS Drugs</i> . 2012 Apr 1;26(4):319-35.
<b>Pierzchała 2010</b>	Pierzchała K., Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań, <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 2010; 44, 3: 285–290
<b>Porter 2007</b>	Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. <i>Neurology</i> . 2007;68(15):1197-204.
<b>Prescrire 2009</b>	New drug: lacosamide. <i>Prescrire Int</i> . October 2009, vol. 18, no. 103: 196.
<b>PTAC 2011</b>	Pharmaceutical Management Agency, Update New Zealand Pharmaceutical Schedule, Effective 1 July 2011
<b>PTE 2012</b>	Mazurkiewicz-Beldzińska M. Wytyczne dotyczące leczenia padaczki. Lewetyracetam (Keppra) – skuteczność i tolerancja w leczeniu padaczki. <i>Biblioteka Polskiego Przeglądu Neurologicznego</i> . Wyd. Via Medica, Gdańsk. 2012;2:1-134.
<b>Raport 2002</b>	Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. <i>Epileptologia</i> . 2002;10:109–130.
<b>RejdaK 2011</b>	RejdaK K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. <i>Neurologia Praktyczna</i> . 2011;5:6-10.
<b>Ryvlin 2011</b>	Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. <i>Lancet Neurol</i> . 2011 Nov;10(11):961-8.
<b>Sawh 2013</b>	Sawh et al. (2013), Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. <i>PeerJ</i> 1:e114; DOI 10.7717/peerj.114
<b>Selai 2005</b>	Selai CE, Trimble MR, Price MJ, Remak E. Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2005 May;21(5):733-9.

---

<b>Simoens 2011</b>	Simoens S., Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature; Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 7, 2011, 1329–1338
<b>Simoens 2012</b>	Simoens S. et al. Cost Effectiveness of Lacosamide in the Adjunctive Treatment of Patients with Refractory Focal Epilepsy in Belgium, CNS Drugs 2012; 26 (4): 337-350
<b>SMC 2009</b>	Scottish Medicines Consortium - lacosamide (Vimpat)
<b>Szczeklik 2013</b>	Gajewski (red.), Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2013, str. 2104-2108
<b>URPL 2013</b>	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 <a href="http://www.urpl.gov.pl/aktualnosci/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-3-czerwca-2013-r-w-sprawie-rekomendacji-komitetu-ds-produktow-leczniczych-stosowanych-u-ludzi-chmp-dotyczacej-ogranic">http://www.urpl.gov.pl/aktualnosci/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-3-czerwca-2013-r-w-sprawie-rekomendacji-komitetu-ds-produktow-leczniczych-stosowanych-u-ludzi-chmp-dotyczacej-ogranic</a> [dostęp 12.11.2013].
<b>WHO</b>	Strona internetowa World Health Organization <a href="http://www.whooc.no/atc_ddd_index/">http://www.whooc.no/atc_ddd_index/</a> (data dostępu 25.10.2013 r.)
<b>Zaccara 2013</b>	Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F, Verrotti A. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia. 2013 Jan;54(1):66-74.

## 15. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Lakozamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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;
- Zal. 2. ██████████ Lakozamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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 kliniczna. ██████████ lipiec 2013;
- Zal. 3. ██████████ Lakozamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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 minimalizacji kosztów. ██████████ lipiec 2013;
- Zal. 4. ██████████ Lakozamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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 wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████ lipiec 2013;
- Zal. 5. ██████████ Lakozamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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 racjonalizacyjna. ██████████ lipiec 2013.
- Zal. 6. ██████████ Lakozamid (Vimpat<sup>®</sup>) 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). Uzupełnienie. ██████████ październik 2013.