



Oxepilax[®] (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 – 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	ADAMED Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	10
2.2. SKALA OCENY OBJAWÓW – KLASYFIKACJA PADACZKI	10
2.3. ROKOWANIE	14
2.4. EPIDEMIOLOGIA PADACZKI	15
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA PADACZKI	18
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	21
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	24
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	24
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	25
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	29
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	30
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	30
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	32
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	35
7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z PADACZKĄ	35
7.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU OXEPILAX® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI	37
7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W PADACZCE	39
8. BIBLIOGRAFIA	41
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	46

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AES	ang. <i>American Epilepsy Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Padaczki
ANAES	fr. <i>Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé</i> ; Narodowa Agencja Akredytacji i Oceny Zdrowia
ANN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologii
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Kwestionariusz oceniający postrzeganie przez pacjenta objawów psychologicznych i somatycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EQ-5D	EuroQol-5D Narzędzie wykorzystywane do oceny jakości życia
FFN	fr. <i>Federation Francaise de Neurologie</i> ; Francuska Federacja ds. Neurologii
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	ang. <i>Hospital Anxiety Scale</i> ; Jedna z dwóch części skali samooceny stopnia nasilenia depresji i lęku
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILAE	ang. <i>International League Against Epilepsy</i> ; Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
LFCE	fr. <i>Ligue Francaise Contre L'Epilepsie</i> ; Francuska Liga przeciw Padaczce
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS3	ang. <i>National Hospital Seizure Severity Scale</i> ; Narzędzie do oceny stopnia nasilenia napadów padaczkowych
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
QOLIE-31	ang. <i>Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31</i> ; Narzędzie oceny jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUDEP	ang. <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> ; Ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax[®], dawka: 300 mg, 600 mg, opakowanie: 50 tabletek) wskazanej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci wieku 6 lat i starszych [5].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia współfinansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax[®] (okskarbazepina) w ramach listy A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analiza nie dotyczy stosowania wnioskowanej interwencji w padaczkę lekoopornej ponieważ okskarbazepina jest już współfinansowana ze środków publicznych w tym wskazaniu [4].

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią chorzy doznający napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi w wieku 6 lat i starsi,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax[®]) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym,

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), którymi są w przypadku monoterapii oraz leczenia skojarzonego: karbamazepina, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: redukcja częstości napadów padaczkowych, odpowiedź na leczenie, ryzyko niepowodzenia leczenia, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia, ryzyko wycofania z badania z powodu niepowodzenia leczenia, remisja napadów padaczkowych (12- lub 24-miesięczna), czas do osiągnięcia 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów, odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych, ryzyko wystąpienia zgonu (w tym ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki), jakość życia, ogólna ocena stanu zdrowia, ocena zdolności poznawczych i motorycznych, ocena jakości snu i stanu emocjonalnego, zmiana nasilenia napadów padaczkowych oraz z zakresu profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych); działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO – EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYZYJNEGO

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 [57]. Przyjmuje się, że wystąpienie dwóch napadów padaczkowych bez uchwytej przyczyny w ciągu jednego roku do 2 lat oznacza rozpoznanie padaczki [7].

Celem leczenia padaczki jest kontrola napadów padaczkowych (tj. redukcja częstości napadów) przy jak najlepszym profilu bezpieczeństwa terapii. Padaczka jest schorzeniem heterogennym o wielu odmianach, co ma znaczenie przy wyborze odpowiedniego leku [10], a skuteczność leczenia farmakologicznego zależy od klinicznej postaci padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu i czasu trwania choroby [11].

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300 000 – 400 000 osób, co stanowi w przybliżeniu 1% całego społeczeństwa [6], [8], [10]. Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób [10], [14], [19]. W Europie schorzenie to dotyczy 6 milionów osób [21]. Średnie rozpowszechnienie padaczki (na 1 000 osób) w Europie bez względu na wiek pacjentów wynosi 5,2 [13].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez PTE (Polskie Towarzystwo Epileptologii) [51], brytyjskie NICE [31], szkockie SIGN [29], [30], amerykańskie *Epileptic Society*, ANN, AES [52]-[54], międzynarodowe ILAE [55], [63], francuskie ANAES, FFN, LFCE [56], niemieckie *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* [64] zalecają w monoterapii napadów padaczkowych częściowych (z towarzyszącymi lub nie napadami wtórnie uogólnionymi): karbamazepinę, lamotryginę, lewetyracetam, kwas walproinowy, fenytoinę, klonazepam, klobazam, fenobarbital, topiramát, walproinian sodu, gabapentynę, wiganbatrynę, natomiast w leczeniu skojarzonym: karbamazepinę, lamotryginę, lewetyracetam, klobazam, walproinian sodu, gabapentynę, topiramát, zonisamid, tiagabinę.

Uwzględniając Rozporządzenie Ministra Zdrowia [1], Wytyczne oceny technologii medycznych [2], praktykę kliniczną, status refundacyjny, wskazania rejestracyjne oraz koszt stosowania poszczególnych substancji, do grona komparatorów dla okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu zaliczono w przypadku monoterapii oraz leczenia skojarzonego: karbamazepinę, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu.

Do chwili obecnej (maj 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie współfinansowania ze środków publicznych** produktu leczniczego Oxepilax® wskazanego w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u pacjentów w wieku 6 lat i starszych.

Światowe agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC, kanadyjskie CADTH, brytyjskie NICE, francuskie HAS, niemieckie IQWiG, szkockie SMC, walijskie

AWMSG oraz szwedzkie SBU nie oceniały do tej pory (maj 2015 rok) zasadności współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax® w analizowanym wskazaniu.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO – KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Założono, że produkt Oxepilax® będzie współfinansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - okskarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne, we wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W chwili obecnej (maj 2015 roku) substancje czynne wybrane do grona komparatorów dla ocenianej interwencji współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, w następujących grupach limitowych [4]: 161.1 – walproinian sodu, kwas walproinowy, 161.2 – walproinian sodu, kwas walproinowy+walproinian sodu, 159.1 – karbamazepina, 166.1 – lewetyracetam.

Najwyższy udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji ma kwas walproinowy+walproinian sodu oraz

karbamazepina, przy czym karbamazepina współfinansowana jest również w innych wskazaniach niż padaczka – brak jest informacji jaka część sprzedaży dotyczy analizowanego wskazania. Najmniejszy udział w sprzedaży obserwowany jest w przypadku kwasu walproinowego.

Z perspektywy pacjenta, najdroższą substancją czynną stosowaną w leczeniu padaczki jest kwas walproinowy+walproinian sodu (średni ważony koszt 1 DDD równy 0,53 zł), natomiast najtańszą substancją dla pacjenta jest walproinian sodu (0,13 zł).

Z punktu widzenia płatnika publicznego najdroższą substancją jest lewetyracetam (2,24 zł / 1 DDD), a najtańszą karbamazepina (0,80 zł / 1 DDD).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax®, dawka: 300 mg, 600 mg, opakowanie: 50 tabletek) wskazanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych [5].

Analiza nie dotyczy stosowania wnioskowanej interwencji w padaczce lekoopornej ponieważ okskarbazepina jest już współfinansowana ze środków publicznych w tym wskazaniu [4].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia współfinansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax® w ramach listy A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Oxepilax®, okskarbazepina w formie tabletek) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*; HTA), dotyczących okskarbazepiny oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (okskarbazepina, produkt leczniczy Oxepilax®, tabletki) stanowią chorzy doznający napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Oxepilax® jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych [5].

Analizowana populacja nie uwzględnia pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

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 [57]. Przyjmuje się, że wystąpienie dwóch napadów padaczkowych bez uchwytnej przyczyny w ciągu jednego roku do 2 lat oznacza rozpoznanie padaczki [7].

Powtarzające się napady padaczkowe są przyczyną wielu stanów zagrażających życiu lub wpływających na istotne ograniczenie jakości życia chorych, a do najpoważniejszych należy zaliczyć stan padaczkowy i nagłe zgony z powodu padaczki. Źle kontrolowana padaczka znacząco pogarsza jakość życia chorych, wpływając negatywnie na samopoczucie fizyczne, ryzyko urazów i dysfunkcje neuropsychiczne [85]. Nie bez znaczenia pozostają także nieobecności w pracy lub szkole z powodu napadów, utrudnione kontakty społeczne, a często także konieczność stosowania politerapii. Powyższe czynniki wpływają na pogorszenie jakości życia chorych z padaczką [7].

Padaczka lekooporna definiowana jest jako nieskuteczność dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów [84].

2.2. SKALA OCENY OBJAWÓW – KLASYFIKACJA PADACZKI

Klasyfikacja padaczki jest podstawą w ocenie wyników badań naukowych, klinicznych rozpoznań, leczenia oraz rokowania.

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

1. **częściowe** – charakteryzuje je ogniskowy początek, zatem każdy rozpoczyna się w określonej grupie komórek nerwowych tworzących ogniska padaczkowe, których lokalizacja decyduje o postaci klinicznej napadu; ze względu na ocenę stanu świadomości w trakcie napadu częściowego można wyróżnić dwie kolejne podkategorie: napady częściowe proste – bez utraty świadomości oraz napady częściowe złożone – z zaburzeniami świadomości zależnymi od zakresu wyładowań padaczkowych [7],
2. **uogólnione** – napady bez umiejscowionego początku czyli, w których nie da się dokładnie zlokalizować ogniska padaczkowego; w przypadku napadów uogólnionych wyróżniamy: napady z od początku uogólnionymi drgawkami, którym może towarzyszyć przygryzienie języka lub błony śluzowej policzka i/lub mimowolne oddanie moczu; napady te zawsze związane są z utratą świadomości, a czas ich trwania wynosi 1 do 3 minut, napady jedynie z utratą świadomości, są to napady trwające przeciętnie kilka bądź kilkanaście sekund [7].

Każda z tych kategorii dzieli się na dalsze podkategorie. Dodatkowo można wyróżnić trzecią kategorię napadów – napady niesklasyfikowane [7], [33], [58].

W tabeli poniżej przedstawiono pełną, opublikowaną w 1981 roku Propozycję Międzynarodowej Ligi Klasyfikacji Napadów Padaczkowych, która opiera się na typie klinicznym napadu oraz zapisie badania elektroencefalograficznego w czasie napadu i między napadami [33], [58].

Tabela 1. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku [33], [58].

Rodzaj napadów		Badania elektroencefalograficzne
I. Napady częściowe (rozpoczynające się ogniskowo)		
I. A. Napady częściowe proste	1. Z objawami ruchowymi: a) ogniskowe ruchowe, b) Jacksonowskie, c) zwrotne, d) postawne, e) fonacyjne (wokalizacja lub zatrzymanie mowy).	Czynność napadowa ogniskowa lub jednostronna.
	2. Z zaburzeniami swoiście czuciowymi lub somatyczno-czuciowymi: a) somatyczno-czuciowe, b) wzrokowe, c) słuchowe, d) węchowe, e) smakowe, f) zawroty.	
	3. Z objawami autonomicznymi dolegliwości epigastryczne, błądź, pocenie się, zaczerwienienie, „gęsia skórka”, rozszerzenie źrenic.	
	4. Z zaburzeniami psychicznymi (zaburzenia wyższych czynności mózgu); te objawy rzadko występują bez zaburzeń świadomości i są częściej klasyfikowane, jako napady częściowe złożone:	

	a) z zaburzeniami rozumienia mowy, b) z zaburzeniami dysmetycznymi, c) z objawami zaburzeń poznawczych (stan marzeniowy), d) z objawami afektywnymi (strach, złość), e) złudzenia (makropsje), f) omamy.	
I. B. Napady częściowe złożone	1. Początek częściowy prosty, po czym dołącza się zaburzenie świadomości: a) z cechami napadów częściowych (jak A 1–4) i dołączającymi się zaburzeniami świadomości, b) z automatyzmami.	Czynność napadowa ogniskowa lub obustronna.
	2. Z zaburzeniami świadomości od początku: a) tylko z zaburzeniami świadomości, b) z automatyzmami.	
I. C. Napady częściowe rozwijające się w uogólnione	1. Napady częściowe proste przechodzące w uogólnione. 2. Napady częściowe złożone przechodzące w uogólnione. 3. Napady częściowe proste przechodzące w złożone, a następnie w uogólnione.	Czynność napadowa uogólniona, poprzedzona wyładowaniami ogniskowymi lub obustronnymi.
II. Napady uogólnione (drgawkowe lub niedrgawkowe)		
II. A.1. Napady nieświadomości typowe	a) tylko z zaburzeniami świadomości, b) z łagodną składową kloniczną, c) ze składową atoniczną, d) ze składową toniczną, e) z automatyzmami, f) ze składową autonomiczną. Objawy (b–f) mogą być izolowane lub występować w zespołach.	Uogólnione wyładowania symetryczne, synchroniczne zespołów iglica-fala wolna 3 Hz.
II.A.2. Napady nieświadomości nietypowe	a) zmiany w napięciu mięśni są bardziej wyraźne niż w grupie napadów nieświadomości typowych, b) początek i/lub koniec napadu nie jest nagły.	Uogólnione wyładowania synchroniczne wariantów zespołów iglica-fala 1,5-2,0 Hz.
II.B. Napady miokloniczne, zrywania miokloniczne (pojedyncze lub mnogie)		Uogólnione wyładowania zespołu wieloiglica-fala 4-6 Hz.
II.C. Napady kloniczne		Uogólnione wyładowania zespołów wieloiglica-fala.
II.D. Napady toniczne		Uogólnione wyładowania wieloiglic.
II.E. Napady toniczno-kloniczne		Uogólnione wyładowania niskonapięciowych iglic lub zespołów wolna iglica-fala.
II.F. Napady astatyczne		Wyładowania wieloiglic o narastającej amplitudzie, a następnie rytmiczne wyładowania zespołów wieloiglica-fala.
III. Napady niesklasyfikowane		

W 2009 roku Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. *International League Against Epilepsy*, ILAE) przeprowadziła kolejną rewizję terminologii oraz klasyfikacji padaczki. Zaproponowano zmodyfikowaną i uproszczoną klasyfikację napadów padaczkowych, uznając równocześnie, że nie ma obecnie wystarczających podstaw, aby zaproponować nowy sposób organizacji klasyfikacji padaczek. W pracach nad uaktualnieniem klasyfikacji kierowano się nadrzędną zasadą zachowania jednoznaczności i prostoty, czego wyrazem było dążenie do stosowania definicji pojedynczych cech i unikanie łączenia różnych pojęć lub zjawisk [9].

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



Tabela 2. Uaktualniona klasyfikacja napadów padaczkowych opracowanych przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. *International League Against Epilepsy, ILAE*) w 2009 roku [9].

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

Napady, których nie można jednoznacznie przyporządkować do jednej z powyższych kategorii, należy traktować jako niesklasyfikowane do czasu, gdy dodatkowe dane umożliwią ich precyzyjne rozpoznanie; pojęcie "niesklasyfikowane" nie stanowi jednak odrębnej kategorii klasyfikacyjnej [9].

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

1. usunięto kategorię napadów okresu noworodkowego, jako osobne rozpoznanie; napady padaczkowe u noworodków należy obecnie klasyfikować według nowego schematu wspólnego dla wszystkich grup wiekowych,
2. zmieniono i uproszczono klasyfikację napadów nieświadomości; wprowadzono nowe kategorie "mioklonicznych napadów nieświadomości" oraz "mioklonii powiek",
3. włączono do klasyfikacji "napady zgięciowe", stosując w języku angielskim nowe określenie *epileptic spasms* zamiast używanego wcześniej *infantile spasms* (ponieważ napady te mogą się ujawnić również po okresie niemowlęcym); ze względu na wątpliwości dotyczące charakteru napadów zgięciowych zaliczono je do napadów o nieznanym początku oczekując, że przyszłe dane naukowe pozwolą znaleźć dla nich właściwe miejsce w klasyfikacji,
4. miokloniczne napady astatyczne określono obecnie jako "miokloniczne napady atoniczne" [9].

Do oceny stopnia nasilenia napadów padaczkowych, jakości życia oraz samopoczucia pacjentów z padaczką wykorzystywane są różne kwestionariusze i skale, których opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skale i kwestionariusze stosowane w ocenie stopnia nasilenia napadów padaczkowych, jakości życia oraz samopoczucia pacjentów z padaczką [16].

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza
EQ-5D (<i>EuroQol-5D</i>)	Standardowe narzędzie wykorzystywane do oceny jakości życia jako miary wyników zdrowotnych. Znajduje szerokie zastosowanie w wielu problemach zdrowotnych i rodzajach leczenia. Zawiera opisową ocenę jakości życia w 5 obszarach: mobilność, samoopieka, czynności dnia codziennego, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja oraz ogólną ocenę za pomocą skali VAS. W części opisowej

	stosuje się ocenę 3- lub 5-stopniową od „braku problemów” do „bardzo dużych problemów”.
QOLIE-31 (Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31)	Narzędzie oceny jakości życia pacjentów chorujących na padaczkę. Zawiera 7 wielopunktowych skal, które dotyczą następujących obszarów zdrowia: dobrostan emocjonalny, funkcje społeczne, energia/zmęczenie, funkcje poznawcze, lęk przed napadami padaczkowymi, działanie leków i jakość życia ogółem; a także jeden punkt dotyczący oceny zdrowia ogółem. Całkowita punktacja QOLIE-31 to średnia ważona poszczególnych skal. Wynik QOLIE-31 mieści się w zakresie od 0 do 100; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.
BDI (Beck Depression Inventory)	Kwestionariusz oceniający postrzeganie przez pacjenta objawów psychologicznych i somatycznych; wskazuje na stopień nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów leczonych przewlekle. Składa się z 21 punktów ocenianych w skali od 0 do 3 (obniżenie nastroju - smutek, pesymizm, poczucie niewydolności, utrata satysfakcji, poczucie winy, oczekiwanie kary, brak akceptacji siebie, samooskarżanie się, pragnienie śmierci, wołanie o pomoc, drażliwość, wycofanie z kontaktów społecznych, brak decyzyjności, zniekształcony obraz własnego ciała, trudności w pracy, zaburzenia snu, zmęczenie, utrata łaknienia, utrata masy ciała, dolegliwości somatyczne, niski poziom energii). Maksymalny wynik BDI to 63 (im niższy tym łagodniejsze objawy depresji). Nasilenie depresji obliczane jest w oparciu o różne normy. W przybliżeniu wynik BDI w granicach 0-9 to brak depresji/obniżenia nastroju, 10-16 może oznaczać łagodną depresję, 17-29 – umiarkowaną depresję, natomiast 30-63 może odpowiadać poważnej depresji.
NHS3 (National Hospital Seizure Severity Scale)	Narzędzie do oceny stopnia nasilenia napadów padaczkowych. Ocenę przeprowadza na przykład lekarz podczas rozmowy z pacjentem i świadkiem napadu padaczkowego. W kwestionariuszu ocenianych jest 7 czynników związanych z napadem i uzyskany wynik mieści się w granicach od 1 do 27 punktów (im wyższy uzyskany wynik, tym wyższy stopień nasilenia napadów padaczkowych).
HAS (Hospital Anxiety Scale)	Jedna z dwóch części skali samooceny stopnia nasilenia depresji i lęku. Podskala (kwestionariusz) do samooceny nasilenia lęku składa się z 7 elementów, z których każdy oceniany jest od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza „nie, nigdy”, natomiast 3 – „tak, zdecydowanie”). Im wyższy uzyskany wynik, tym wyższy stopień nasilenia lęku.

2.3. ROKOWANIE

Celem leczenia padaczki jest kontrola napadów padaczkowych (tj. redukcja częstości napadów) przy jak najlepszym profilu bezpieczeństwa terapii. Padaczka jest schorzeniem heterogennym o wielu odmianach, co ma wpływ na wybór odpowiedniego leku [10], a skuteczność leczenia farmakologicznego zależy od klinicznej postaci padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu i czasu trwania padaczki [11].

Czynnikami ryzyka, które również wpływają na wyniki zdrowotne populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczkę (czynniki które wpływają na konieczność zmiany lub modyfikacji schematu leczenia niezależnie od stosowanych leków) są [12]:

- liczba stosowanych leków (pacjenta poddanego politerapii cechuje wyższe ryzyko konieczności modyfikacji schematu leczenia niż pacjenta poddanego monoterapii),
- wcześniejsza zmiana stosowanego leku redukująca ryzyko ponownej modyfikacji schematu leczenia,
- wystąpienie napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 90 dni zwiększające ryzyko konieczności modyfikacji schematu leczenia,
- długość okresu od zdiagnozowania padaczki (im dłuższy, tym mniejsze ryzyko konieczności zmiany schematu leczenia),
- wiek chorego (wiek pacjenta powyżej 65. roku życia cechuje mniejsze ryzyko konieczności zmiany terapii niż osoby młodsze),

- płeć (kobiety cechuje wyższe ryzyko konieczności zmiany terapii niż mężczyźni), niektóre choroby współistniejące powstałe w ciągu roku od rozpoznania padaczki (obecność złamań, migrenowego bólu głowy zwiększa przyszłe ryzyko konieczności zmiany schematu leczenia).

Całkowitą kontrolę napadów padaczkowych udaje się uzyskać u 70–80% chorych [6], [13], [14], w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leku [6], [13].

Różne kategorie etiologiczne wykazują ścisły związek z poszczególnymi zespołami padaczkowymi oraz z długoterminowym rokowaniem. Istnieją 4 główne kategorie rokownicze [6]:

- padaczki łagodne (20–30%), na przykład łagodna padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna padaczka rolandyczna, w której remisja występuje po kilku latach i często leczenie nie jest konieczne,
- padaczki farmakowrażliwe (30%), na przykład większość zespołów z napadami nieświadomości, w których uzyskuje się łatwą kontrolę napadów po zastosowaniu leczenia i często dochodzi do spontanicznej remisji po kilku latach, a także padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi po przebudzeniu,
- padaczki farmakozależne (20%), na przykład młodzieńcza padaczka miokloniczna oraz padaczki częściowe skrytopochodne i objawowe, w których uzyskuje się kontrolę napadów pod wpływem leczenia, ale spontaniczna remisja jest mało prawdopodobna,
- padaczki lekooporne (13–17%) cechujące się złym rokowaniem.

Obecnie chorzy z niepowodzeniem w leczeniu przechodzą wiele prób stosowania kolejnych leków przeciwpadaczkowych, zazwyczaj bez znaczącej redukcji napadów. Niepowodzenie 2 kolejnych terapii w niewielkim stopniu zwiększa szanse na remisję, nawet gdy kolejne leki posiadają odmienne mechanizmy hamowania aktywności padaczkowej. Uważa się, że reakcja na początkowe leczenie należy do najważniejszych czynników prognostycznych lekooporności [15].

2.4. EPIDEMIOLOGIA PADACZKI

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA PADACZKI W POLSCE

Szacuje się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300 000 – 400 000 osób, co stanowi w przybliżeniu 1% całego społeczeństwa [6], [8], [10]. Według Raportu Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii liczba osób z padaczką ogółem to około 400 000 [16]

Tabela 4. Rozpowszechnienie padaczki w Polsce (na 1 000 osób) w zależności od płci na podstawie badania włączonego do opracowania [24].

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

Po uwzględnieniu danych dotyczących występowania jednego napadu padaczkowego w ciągu całego życia częstość występowania napadów padaczkowych wzrasta do 5% populacji ogólnej; w Polsce około 2 000 000 ludzi miało lub będzie miało jeden napad padaczkowy, który powinien zostać poddany diagnozie [8].

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

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących stanu zdrowia ludności Polski, padaczka w 2004 roku występowała u co najmniej 0,6% osób w wieku 15 lat i starszych (por. tabela poniżej) [61].

Tabela 5. Odsetek osób z padaczką w Polsce w 2004 r. w podziale na grupy wiekowe [61].

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

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii zawartej w stanowisku AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r., w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000 osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych (182 000 – 210 000) [62].

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA PADACZKI NA ŚWIECIE

Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób [10], [14], [19]. W Europie schorzenie to dotyczy 6 milionów osób [21]. Średnie rozpowszechnienie padaczki (na 1 000 osób) w Europie bez względu na wiek pacjentów wynosi 5,2 [95% CI: 3,3; 7,8], dla pacjentów dorosłych 5,5 [95% CI: 5,3; 6,3], a w przypadku dzieci 4,1 [95% CI: 3,5; 5,1] [24]. Warto również podkreślić, że w niektórych

krajach europejskich padaczka nie jest rozpoznawana jako zaburzenie neurologiczne, przez co do 40% pacjentów chorujących na to schorzenie może nie być leczonych [14].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie rozpowszechnienia padaczki na terenie Rosji w populacji osób >14. roku życia, opracowane na podstawie pierwszej anglojęzycznej analizy epidemiologii padaczki w tym rejonie [22].

Tabela 6. Rozpowszechnienie padaczki w Rosji (na 1 000 osób) w zależności od płci oraz regionu (część wschodnia i zachodnia) [22].

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

Wskaźnik zachorowalności na padaczkę ogółem wynosi około 50/100 000 na rok (przedział 40-70/100 000 na rok) w krajach uprzemysłowionych oraz jak podkreśla Autor opracowania [23], większe ryzyko zachorowania występuje w przypadku osób pozbawionych odpowiednich środków społeczno-ekonomicznych. U osób po 65. roku życia wskaźnik zachorowalności na padaczkę jest największy i wynosi według Hausera 1,5% [25]. Biorąc jednak pod uwagę wystąpienie co najmniej jednego napadu padaczkowego w ciągu całego życia, włączając napady drgawek gorączkowych, wskaźnik ryzyka dla populacji szacuje się na 6-8% [7].

Częstość występowania napadów jest uzależniona od wielu czynników, w tym także od wieku. Największą zachorowalność na padaczkę obserwuje się u dzieci [10] oraz u osób starszych w wieku powyżej 65 lat w związku ze starzeniem się społeczeństwa [25], [27]. Około 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się przed 16. rokiem życia. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu [59]. Rozpowszechnienie padaczki u osób starszych może być jeszcze większe niż wynika to z oficjalnych statystyk, ponieważ — jak wskazują obserwacje kliniczne — częstość napadów, zwłaszcza częściowych złożonych, jest prawdopodobnie zaniżana ze względu na niewłaściwą interpretację objawów. Te obserwacje mają istotne znaczenie kliniczne, ponieważ napady częściowe złożone są najczęstszym typem napadów u osób starszych. Ogółem u 48–52% osób powyżej 60 roku życia występują napady częściowe złożone, u 13–19% - częściowe proste, u 17–20% - uogólnione, a u 6–10% - nieokreślone [27].

Na podstawie danych opublikowanych w 2012 roku częstość występowania padaczki wśród beneficjentów amerykańskiego *Medicare* będących w wieku 65 lat i więcej wynosiła średnio 282 661 zidentyfikowanych przypadków w latach 2001-2005 oraz średnio 62 182 nowych przypadków w latach

2003-2005. Średni roczny wskaźnik częstości występowania oraz zapadalności na padaczkę wyniósł w analizowanej populacji odpowiednio: 10,8/1 000 oraz 2,4 / 1 000 osób. Ogółem w porównaniu z beneficjentami rasy białej (częstość występowania: 10,2/ 1 000 osób; zapadalność: 2,3/ 1 000 osób) wyższe wskaźniki dotyczące padaczki uzyskano w przypadku beneficjentów rasy czarnej (częstość występowania: 18,7/ 1 000 osób; zapadalność: 4,1/ 1 000 osób), z kolei niższe w przypadku osób rasy azjatyckiej (częstość występowania: 5,5/ 1 000 osób; zapadalność: 1,6/ 1 000 osób) oraz rdzennych Amerykanów (częstość występowania: 7,7/ 1 000 osób; zapadalność: 1,1/ 1 000 osób). Ponadto, częstość występowania padaczki była nieco wyższa w przypadku kobiet niż mężczyzn oraz wzrastała wraz z wiekiem (niezależnie od płci oraz rasy) [28].

Na podstawie danych pochodzących z opracowania [29] szacuje się, iż w Szkocji żyje około 20 000 – 40 000 ludzi z aktywną padaczką, dodatkowo w kraju tym diagnozuje się co roku około 2 000 do 3 500 nowych przypadków choroby. Dane z 2003 roku wskazują, iż w kraju tym na padaczkę cierpi około 5 000 – 7 000 dzieci i ludzi młodych. W 2003 w Szkocji odnotowano również 830 nowych przypadków wystąpienia padaczki w grupie dzieci i ludzi młodych [30]. W Anglii padaczkę zdiagnozowano u około 362 000 – 415 000 osób. Wskaźnik zapadalności w Wielkiej Brytanii szacowany jest na 50/100 000/rok, natomiast chorobowość utrzymuje się na poziomie 5 – 10/1 000 przypadków [31].

Zgodnie z danymi ze stycznia 2011 roku w Kanadzie około 250 000 osób doświadczyło napadów padaczkowych [32].

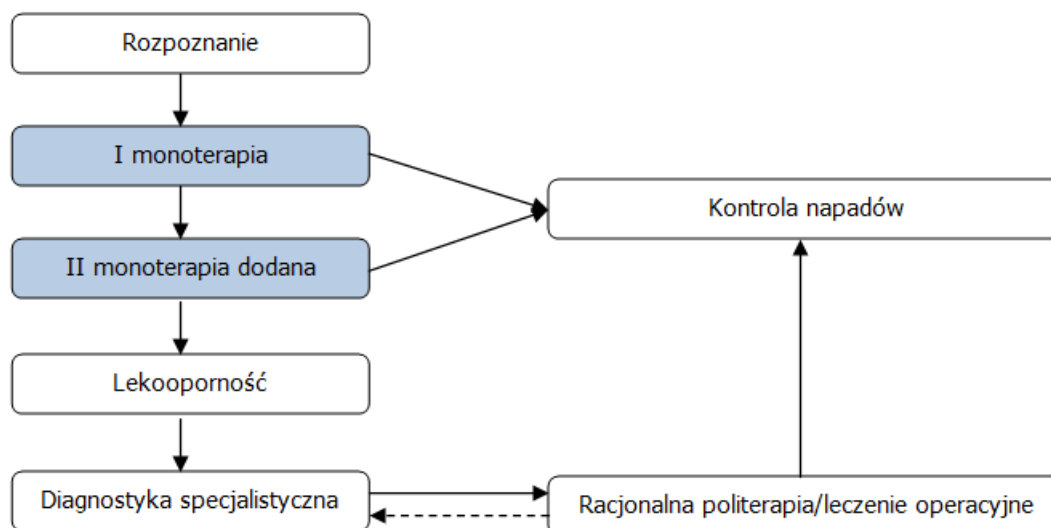
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA PADACZKI

Obecnie lekarze dysponują lepszymi możliwościami terapeutycznymi niż kilkadziesiąt lat temu, mając większe możliwości wyboru leków, w tym grupę leków przeciwpadaczkowych nowej generacji o bardzo dobrej tolerancji. Paradoksalnie, możliwości te pogłębiają konserwatywną postawę większości lekarzy odnośnie stosowania kolejnych (nowszych) form terapii u pacjentów, którzy już wkrótce po rozpoznaniu padaczki powinni być kierowani do terapii inwazyjnych [29].

Celem leczenia pacjenta z padaczką jest stłumienie napadów lub w przypadku ciężkiej padaczki, znaczne zmniejszenie częstotliwości napadów. Padaczka jest przewlekłym, często występującym schorzeniem neurologicznym, wymagającym długotrwałego stosowania leków przeciwpadaczkowych [18]. Farmakoterapia stanowi podstawowy, jakkolwiek nie jedyny, aspekt postępowania leczniczego w padaczce, jednak żaden ze stosowanych dotychczas leków przeciwpadaczkowych nie ma zdolności hamowania procesu epileptogenezy. Dodatkowo, terapia za pomocą leków przeciwpadaczkowych powinna być zindywidualizowana, z uwzględnieniem: rodzaju napadów, zespołu epileptycznego, stosowanych leków, współistniejących schorzeń, trybu życia oraz wyboru pacjenta, jego rodziny i/lub

lekarza. Leczenie farmakologiczne powinno stanowić część całościowej terapii, na którą powinny się składać również, w zależności od indywidualnych potrzeb każdego pacjenta, opieka psychologiczna, psychiatryczna, rehabilitacja oraz pomoc socjalna [30].

Terapię farmakologiczną rozpoczyna się w momencie wystąpienia u pacjenta co najmniej dwóch udokumentowanych napadów padaczkowych. W przypadku sytuacji, kiedy napady padaczkowe występują rzadko np. jeden na kilka lat, wprowadzenie leczenia rozpatruje się indywidualnie [33]. Istnieją jednak pewne wyjątki takie jak: zespoły padaczkowe z dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu napadu np. w przypadku młodzieńcych padaczek idiopatycznych, obecność zmian/y organicznej/ych mózgu, postępujące schorzenia neurologiczne, liczne wyładowania napadowe w badaniu elektroencefalograficznym, szczególnie iglic i zespołów iglica-fala wolna, w których rozpoczęcie terapii wprowadza się po wystąpieniu pierwszego napadu padaczkowego [33].



Rysunek 1. Schemat postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011 [51].

Wprowadzenie odpowiedniego leku do terapii uzależnione jest w głównej mierze od rodzaju napadu i padaczki. Leczenie rozpoczyna się od wprowadzenia jednego leku przeciwpadaczkowego (monoterapia I; por. Rysunek 1.). Początkowo lek przyjmuje się w mniejszych dawkach, które stopniowo wzrastają do wartości docelowej/pełnej. Działanie to ma na celu uniknięcie wystąpienia działań niepożądanych związanych z nagłym przyjęciem znacznej ilości substancji farmakologicznie czynnej do organizmu. Istnieje jednak grupa leków umożliwiających szybkie podanie bez wystąpienia działań niepożądanych. W momencie braku satysfakcjonujących wyników terapii lek może zostać stopniowo wymieniony na inny (monoterapia II). Pełne odstawienie leku pierwszego następuje w momencie przyjęcia pełnej dawki leku drugiego [11], [33]. Dalsze niepowodzenie leczenia skutkuje wprowadzeniem terapii skojarzonej (politerapii), w której zaleca się połączenie dwóch leków

przeciwpadaczkowych. Ze względu na możliwość interakcji i nasilenia działań niepożądanych nie zaleca się stosować jednocześnie więcej niż trzech różnych leków przeciwpadaczkowych [33].

Zgodnie z wytycznymi NICE z 2012 r. [31], w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie monoterapii lekiem pierwszego rzutu. Gdy początkowe leczenie nie powiedzie się, należy zastosować inny lek w monoterapii. W tym wypadku można zastosować lek pierwszego lub drugiego rzutu. Leczenie skojarzone z jednym lekiem dodanym należy brać pod uwagę, jeśli próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosą zadowalających rezultatów. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia skojarzonego należy rozważyć wprowadzenie drugiego leku dodanego.

U około 30% pacjentów pomimo włączenia leczenia nadal utrzymują się napady padaczkowe. Brak skutecznej kontroli napadów po zastosowaniu właściwej monoterapii rokuje prawdopodobieństwo poprawy jedynie u dalszych 10% pacjentów [11], [34]. U pozostałych można podejrzewać trudną do leczenia padaczkę lekooporną. Uważa się, że kolejny lek zastosowany wskutek niepowodzeń wcześniejszego leczenia powinien mieć inny mechanizm działania. Podobnie, za korzystniejsze uznaje się łączenie ze sobą leków o różnych mechanizmach działania [15].

Do grupy leków podstawowych stosowanych w leczeniu padaczki zaliczamy: karbamazepinę, kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, fenobarbital, fenytoinę, prymidon, etosuksymid, klonazepam, klobazam czy diazepam. Grupę leków podstawowych dzieli się w zależności od skuteczności na: leki podstawowe I, leki podstawowe II [10], [33].

Tabela 7. Podział leków podstawowych w zależności od skuteczności w różnych napadach padaczkowych [33].

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

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

Obecnie lek nowej generacji jest dodawany zwykle do leku podstawowego w celu uzyskania bardziej racjonalnej politerapii. Taka koncepcja jest oparta na teoretycznej możliwości osiągnięcia lepszej kontroli napadów poprzez kombinację dwóch lub więcej leków, bez nasilenia objawów toksycznych,

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



które często występowały przy łączeniu leków starszej generacji [11] i jest to określane jako synergizm.

Tabela 8. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych [5], [10], [36]-[45].

Nazwa leku	Mechanizm działania	Potencjalne zastosowanie w zależności od rodzaju napadów
Lewetyracetam	nieznany, prawdopodobnie hamowanie kanałów Ca ²⁺	częściowe, wtórnie uogólnione, miokloniczne, nieświadomości
Lamotrygina	blokowanie kanałów Na ⁺ , blokowanie kanałów Ca ²⁺ , hamowanie uwalniania synaptycznego aminokwasów pobudzających (glutaminian, asparaginian)	częściowe, toniczno-kloniczne, miokloniczne, nieświadomości, zespół Lennox-Gastauta
Okskarbazepina	blokowanie kanałów Na ⁺ , blokowanie kanałów Ca ²⁺	częściowe, toniczno-kloniczne
Tiagabina	hamuje wychwyty zwrotny GABA	częściowe
Wigabatryna	hamowanie aminotransferazy GABA	częściowe, toniczno-kloniczne, zespół Westa
Topiramet	blokowanie kanałów Na ⁺ , aktywacja receptorów GABAA, blokowanie receptorów glutaminianergicznych typu AMPA i kainowych, hamowanie anhidrazy węglanowej	częściowe, toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, miokloniczne
Gabapentyna	blokowanie kanałów Ca ²⁺ , zwiększenie synaptycznego uwalniania GABA	częściowe
Retygabina	utrzymywanie otwartych kanałów K ⁺ wzmocnienie hamowania GABA-zależnego	częściowe, wtórnie uogólnione

W odniesieniu do leków nowej generacji warto zaznaczyć, iż preparaty te mają (poza korzystnymi właściwościami farmakologicznymi) lepszy profil bezpieczeństwa, ale ich skuteczność nie jest istotnie większa od leków klasycznych [10]. Prawdopodobnie z tego względu około 30% pacjentów nadal pozostaje opornych na działanie dostępnych leków przeciwpadaczkowych [14], [45], [47], [48]. Dobra tolerancja leku stanowi jednak bardzo istotny wyznacznik skutecznej farmakoterapii padaczki, a jak dowodzą wyniki badań przeprowadzonych u chorych z padaczką nowo zdiagnozowaną, niepowodzenia w leczeniu częściej są następstwem odstawienia leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych, aniżeli z racji jego małej skuteczności [10]. Dotychczasowe obserwacje kliniczne dotyczące tolerancji leczenia nowymi preparatami wskazują, że bezpieczeństwo ich stosowania jest w obrębie całej grupy podobne, jakkolwiek szczegółowy profil działań niepożądanych może się nieco różnić [49].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów leczenia padaczki u dorosłych wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Oparte są one o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków i dotyczą skuteczności leczenia padaczki w zależności od jej postaci, wieku i płci pacjentów, z uwzględnieniem działań niepożądanych oraz interakcji farmakokinetycznych.

Należy jednak podkreślić, że brak zalecenia w standardach stosowania przyjętych klinicznie sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności, a wskazuje jedynie, że ich skuteczność nie została dotychczas oceniona [13]. Standardy i rekomendacje, w części dotyczącej leczenia padaczki u dorosłych, pomocne są w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia, zmianie stosowanych leków, odstawieniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia padaczki w szczególnych sytuacjach (np. ciąża, osoby w starszym wieku) [50]. Stanowią one również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w innych krajach, w tym również w Polsce. Autorzy wszystkich zaleceń praktyki klinicznej podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych standaryzowanych badań, dających podstawę do opracowania wytycznych opartych na dowodach w przypadku specjalnych grup populacyjnych m.in. u kobiet w wieku rozrodczym, u osób z trudnościami w uczeniu się i u osób starszych.

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

Tabela 9. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia padaczki (analizowane wskazania); maj 2015 rok.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane interwencje	
				Monoterapia: nowo zdiagnozowana padaczka (napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione)	Terapia wspomagająca - leczenie napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych
[51]	Polska	Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE)	2011	Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina lewetyracetam	Leki podstawowe: karbamazepina, klobazam, walproinian, Leki nowej generacji: gabapentyna, lamotrygina, topirammat, okskarbazepina , lewetyracetam
[16], [18]		Opinia ankietowanych przez AOTM ekspertów klinicznych	2012	Leki podstawowe: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina - rzadko stosowana u dorosłych*** w ilościach marginalnych stosowane są: klonazepam, klobazam, fenobarbital Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina , topirammat, lewetyracetam	Brak danych
[31]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2012	Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian sodu* Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina * lewetyracetam*	Leki podstawowe: karbamazepina, klobazam, walproinian sodu Leki nowej generacji: gabapentyna, topirammat, lamotrygina, okskarbazepina , lewetyracetam
[46]	Wielka Brytania	National Health Service, National	2012	Leki podstawowe:	Brak danych

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



		Clinical Guideline Centre (NCGC)		karbamazepina, walproinian sodu Leki nowej generacji: lamotrygina, lewetyracetam, octan eslikarbazepiny, pregabalinę, lakoamid, zonisamid	
[29], [30]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2007	Dorośli Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian sodu Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina	Leki podstawowe: - Leki nowej generacji: gabapentyna, topiramát, tiagabina, okskarbazepina , lewetyracetam
[52]	Stany Zjednoczone	Epileptic Society	2011	Leki podstawowe: karbamazepina Leki nowej generacji: lamotrygina, okskarbazepina , lewetyracetam	Leki podstawowe: karbamazepina, klobazam, walproinian sodu Leki nowej generacji: gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina , topiramát, lewetyracetam
[53], [54]		American Academy of Neurology (ANN), American Epilepsy Society (AES)	2004	Leki podstawowe: karbamazepina, walproinian sodu, fenobarbital lub fenytoinę (w przypadku niezadawalających wyników leczenia) Leki nowej generacji: -	Leki podstawowe: - Leki nowej generacji: gabapentyna, lamotrygina, topiramát, tiagabina, okskarbazepina , zonisamid, lewetyracetam
[55]	Międzynarodowe	International League Against Epilepsy (ILAE)	2006	Leki podstawowe: Dorośli: karbamazepina**, fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital Leki nowej generacji: Dorośli: gabapentyna**, lamotrygina**, okskarbazepina , topiramát, wigabatryna	Brak danych
[63]			2013	Leki podstawowe: Dorośli: karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital Leki nowej generacji: Dorośli: zonisamid, lewetyracetam, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina , topiramát, wigabatryna	Brak danych
[56]	Francja	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluationen Santé (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN), Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE)	2004	Leki podstawowe: Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital, Leki nowej generacji: lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina , topiramát	łączenie poszczególnych leków bez szczegółowego ich zdefiniowania
[64]	Niemcy	Deutsche Gesellschaft fur	2012	Leki podstawowe ^:	Brak danych

- 2.6. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)
 3. Interwencja wnioskowana
 4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu

		Neurologie		karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, walproinian Leki nowej generacji[^]: gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina , topiramata	
--	--	-------------------	--	--	--

* Leki zalecane w przypadku nieskuteczności karbamazepiny lub lamotryginy; ** Leki zalecane w momencie wystąpienia braku skuteczności lub nietolerancji terapii opartej na walproinianie sodu bądź etosuksymidzie; *** Zwykle stosuje się karbamazepinę lub kwas walproinowy (można oszacować, że stosunek zastosowania obu leków jest jak 1:1; fenytoina stosowana jest w 5-10% przypadków) [18]; ^ uwzględniono leki najczęściej stosowane (nie uwzględniono leków stosowanych rzadko, w szczególnych sytuacjach lub wyłącznie jako terapia dodana).

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie okskarbazepiny (produkt leczniczy Oxepilax[®], dawka: 300 mg, 600 mg, opakowanie: 50 tabletek).

Informacje dotyczące: mechanizmu działania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania okskarbazepiny znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego (ChPL) Oxepilax[®] (okskarbazepina tabletki 300 mg, 600 mg) [5].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Wyboru komparatorów dokonano zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]. Uwzględniono również wymagania wynikające z wytycznych AOTM [2]. Dodatkowo, przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – okskarbazepina (produkt leczniczy Oxepilax[®]), stosowanej u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, współfinansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [1] technologią opcjonalną jest procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W związku z powyższym oraz uwzględniając dodatkowo wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności jako komparatory dla okskarbazepiny stosowanej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu:

- monoterapia: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, kwas walproinowy, fenytoina, klonazepam, klobazam, fenobarbital, topiramát, walproinian sodu, gabapentyna, wigabatryna,
- leczenie skojarzone (terapia wspomagająca): karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, klobazam, walproinian sodu, gabapentyna, topiramát, zonisamid, tiagabina.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Spośród powyższych substancji:

- karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, kwas walproinowy, walproinian sodu, fenytoina, klonazepam, fenobarbital współfinansowane są w terapii padaczki,
- topiramát, gabapentyna, wigabatryna, tiagabina współfinansowane są wyłącznie w terapii padaczki odpornej na leczenie,
- zonisamid, klobazam nie są współfinansowane ze środków publicznych w Polsce.

W związku z powyższym z grona potencjalnych komparatorów wykluczono substancje nierefundowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, tj.: topiramát, gabapentyna, wigabatryna, klobazam, zonisamid, tiagabina.

Dodatkowo w leczeniu padaczki w Polsce współfinansowane są również etosuksymid oraz primidon, jednak nie są one zalecane przez żadne z odnalezionych wytycznych postępowania terapeutycznego. Dodatkowo, dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia [34] świadczą o znikomym wykorzystaniu powyższych substancji – półroczna sprzedaż primidonu i etosuksymidu wyniosła

odpowiednio 14 205 i 3 722 opakowań, co stanowiło 0,40% i 0,17% rynku sprzedaży uwzględnionych substancji.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [2] zalecane jest przeprowadzenie porównania z technologią najczęściej stosowaną. W tym celu dokonano analizy wykorzystania poszczególnych substancji w leczeniu padaczki. W tym celu wykorzystano dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia za 2014 rok [34]. Z uwagi na brak danych w podziale na wskazania, uwzględniono całkowitą liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych preparatów. Udział obliczono na podstawie sprzedaży wyrażonej liczbą DDD (liczba sprzedanych opakowań pomnożona przez liczbę DDD w opakowaniu [26]).

Tabela 10. Sprzedaż substancji czynnych refundowanych w leczeniu padaczki w Polsce [26], [34].

Nazwa substancji	Wartość DDD [26]	Liczba sprzedanych opakowań (I-X.2014) [34]	Liczba sprzedanych DDD (I-X.2014)	Udział
Kwas walproinowy	1 500 mg	129 072	3 043 404	4,17%
Karbamazepina[^]	1 000 mg	1 761 775	23 816 892	32,64%
Klonazepam	8 mg	512 077	3 138 408	4,30%
Lewetyracetam	1 500 mg	252 142	6 452 582	8,84%
Walproinian magnezu	1 500 mg	22 045	117 572	0,16%
Walproinian sodu	1 500 mg	307 345	5 902 347	8,09%
Fenobarbital	100 mg	112 153	1 121 533	1,54%
Fenytoina	300 mg	56 530	1 130 592	1,55%
Kwas walproinowy + walproinian sodu	1 500 mg	3 075 614	23 971 282	32,85%
Lamotrygina^{^^}	300 mg	464 421	4 282 255	5,87%

[^] niektóre preparaty współfinansowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; ^{^^} wszystkie preparaty współfinansowane są dodatkowo w padaczce odpornej na leczenie, niektóre preparaty współfinansowane są dodatkowo w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że najwyższy udział w sprzedaży leków stosowanych w padaczce ma karbamazepina i kwas walproinowy + walproinian sodu; ich łączny udział w sprzedaży leków refundowanych w padaczce wynosi 65,48%.

Eksperti uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym potwierdzili wykorzystanie powyższych substancji w terapii pacjentów z analizowanej populacji. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych z pięciu ośrodków neurologicznych w Polsce, w analizowanym wskazaniu stosowane są przede wszystkim następujące substancje (uwzględniono substancje stosowane u minimum 5% pacjentów z analizowanej populacji): walproinian sodu+kwas walproinowy, karbamazepina, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy oraz lamotrygina. Z uwagi na wskazanie przez ekspertów klinicznych kwasu walproinowego jako substancji stosowanej u ponad 8% pacjentów, został on

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



również włączony do grona potencjalnych komparatorów mimo, że jego udział w rynku określony na podstawie danych refundacyjnych wyniósł mniej niż 5%.

Klonazepam, walproinian magnezu, fenobarbital oraz fenytoina mają udział poniżej 5% w nakładach refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia, w związku z powyższym zostały one wykluczone z grona potencjalnych komparatorów jako leki rzadko stosowane w analizowanym wskazaniu w Polsce. Potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że klonazepam, walproinian magnezu, fenobarbital oraz fenytoina stosowane są odpowiednio u 3%, 2%, 1,2% oraz 2,2% pacjentów z analizowanej populacji.

W poniższej tabeli zestawiono wskazania rejestracyjne poszczególnych substancji zaliczonych do grona potencjalnych komparatorów oraz okskarbazepiny.

Tabela 11. Wskazania rejestracyjne uwzględnionych substancji [5], [35]-[39].

Nazwa substancji	Wskazania rejestracyjne [^]
Karbamazepina [35]	Padaczka: napady częściowe złożone, napady uogólnione toniczno-kloniczne, napady mieszane
Lewetyracetam [39]	<u>Monoterapia</u> w leczeniu <u>napadów częściowych</u> lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z noworozpoznaną padaczką. <u>Jako terapia wspomagająca</u> : w leczeniu <u>napadów częściowych</u> lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką, w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną, w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną
Walproinian sodu [36]	Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione: typowe i nietypowe napady nieświadomości, napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, mieszane postaci napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości, napady atoniczne <u>Napady padaczkowe częściowe</u> : proste i złożone, wtórnie uogólnione
Kwas walproinowy + walproinian sodu [38]	Napady uogólnione: miokloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, nieświadomości <u>Napady częściowe</u> : proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespół Lennoxa-Gastauta
Lamotrygina [37]	Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej: <u>leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych</u> i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych, napady związane z zespołem Lennoxa-Gastauta Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat: <u>leczenie skojarzone napadów częściowych</u> i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennoxa-Gastauta, monoterapia w typowych napadach nieświadomości
Kwas walproinowy [40]	Napady uogólnione w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości Napady ogniskowe w postaci: napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennoxa i Gastauta
Okskarbazepina [5]	Leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi Monoterapia lub leczenie skojarzone u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych

[^] wymieniono tylko wskazania związane z padaczką.

Wszystkie substancje zaliczone do grona potencjalnych komparatorów są zarejestrowane w leczeniu napadów padaczkowych częściowych, podobnie jak okskarbazepina.

W przypadku karbamazepiny, walproinianu sodu oraz kwasu walproinowego+walproinianu sodu nie podano informacji czy leki zarejestrowane są w monoterapii czy leczeniu skojarzonym. W związku powyższym przyjęto, że mogą być stosowane zarówno w jednym jak i drugim przypadku.

Lamotrygina stosowana jest u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat wyłącznie w leczeniu skojarzonym, jednak u młodzieży powyżej 12. roku życia i dorosłych stosowana jest zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym. Pozostałe substancje stosowane są zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym, podobnie jak okskarbazepina.

Zgodnie z opinią ekspertów, refundowana okskarbazepina będzie przede wszystkim zastępowała karbamazepinę, walproinian sodu+kwas walproinowy, kwas walproinowy oraz lewetyracetam.

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych [2] zalecane jest przeprowadzenie porównania z technologią najtańszą. W związku z powyższym, dokonano analizy cen (kwota refundacji płatnika publicznego oraz odpłatność pacjenta) dla poszczególnych substancji zaliczonych do grona potencjalnych komparatorów. Uwzględniono wyłącznie produkty w tej samej postaci, tj. stałej (tabletki, kapsułki, granulaty), nie uwzględniono produktów w postaci zawiesiny, roztworu, czopków i syropów. Średni ważony koszt 1 DDD danej substancji obliczono z uwzględnieniem kosztu 1 opakowania danego leku dla płatnika publicznego i pacjenta [4], liczby DDD w opakowaniu [26] oraz liczby zrefundowanych opakowań danego leku w 2014 roku [34].

Tabela 12. Średni ważony koszt 1 DDD uwzględnionych substancji [4], [26], [34].

Nazwa substancji	Koszt 1 DDD – płatnik publiczny	Koszt 1 DDD – pacjent
Karbamazepina	0,80 zł	0,46 zł
Lewetyracetam	2,24 zł	0,19 zł
Walproinian sodu	1,98 zł	0,13 zł
Kwas walproinowy + walproinian sodu	2,01 zł	0,53 zł
Lamotrygina	2,54 zł	1,10 zł
Kwas walproinowy	1,23 zł	0,18 zł

Najtańszą substancją z perspektywy płatnika publicznego jest karbamazepina (koszt 1 DDD równy 0,80 zł), natomiast z perspektywy pacjenta – walproinian sodu (koszt 1 DDD równy 0,13 zł). Oba leki włączono do grona potencjalnych komparatorów zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym [2]. Najdroższą substancją czynną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta, jest lamotrygina (koszt 1 DDD równy odpowiednio 2,54 zł oraz 1,10 zł). Co więcej, zgodnie z opinią ekspertów refundowana okskarbazepina będzie zastępowała lamotryginę tylko w nielicznych przypadkach (średnio u 2,3% pacjentów); tylko 2 z 5 ekspertów wskazało możliwość zastępowania

lamotryginy przez wnioskowaną technologię. Biorąc powyższe pod uwagę, lamotrygina została wykluczona z grona potencjalnych komparatorów.

Ostatecznie do grona komparatorów dla okskarbazepiny w monoterapii zaliczono: karbamazepinę, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu, kwas walproinowy.

Ostatecznie do grona komparatorów dla okskarbazepiny w leczeniu skojarzonym zaliczono: karbamazepinę, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu, kwas walproinowy.

Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z okskarbazepiną w monoterapii lub leczeniu skojarzonym w analizowanym wskazaniu (leczenie dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi) uznano: karbamazepinę, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu, kwas walproinowy ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania do stosowania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce, częstość i koszt stosowania.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - redukcja częstości napadów padaczkowych,
 - odpowiedź na leczenie (określana jako odsetek chorych, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych o co najmniej 50% względem wartości początkowej),
 - ryzyko niepowodzenia leczenia,
 - czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia,
 - ryzyko wycofania z badania z powodu niepowodzenia leczenia,
 - remisja napadów padaczkowych (12- lub 24-miesięczna),
 - czas do osiągnięcia 12- lub 24-miesięcznej remisji napadów,
 - odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych,
 - czas do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,
 - odsetek dni wolnych od napadów padaczkowych,
 - ryzyko wystąpienia zgonu (w tym ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki - ang. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*; SUDEP),

5. Wyniki zdrowotne (oceniane punkty końcowe)

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



- o jakość życia,
- o ogólna ocena stanu zdrowia,
- o ocena zdolności poznawczych i motorycznych,
- o ocena jakości snu i stanu emocjonalnego,
- o zmiana nasilenia napadów padaczkowych,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - o poszczególnych działań niepożądanych,
 - o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - o rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - o zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

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

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu padaczki.

Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu padaczki (maj 2015 rok).

Substancja	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Okskarbazepina	Brak	Oxcarbazepinum we wskazaniu: lekooporne odogniskowe napady padaczkowe do 6. roku życia.	Brak

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



Substancja	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
		<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających okskarbazepinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [86].</p>	
Lewetyracetam	Brak	<p>Levetiracetam Teva we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką: 117/2012, 118/2012, 119/2012, 120/2012, 220/2012, 221/2012, 222/2012, 223/2012, 224/2012</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu „Monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką”</p>	<p>Levetiracetam Teva we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką: 108/2012, 109/2012, 110/2012, 111/2012, 112/2012, 113/2012, 114/2012, 115/2012</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levetiracetam Teva (levetiracetam) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką</p>
		<p>Vetira we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką: 183/2013</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vetira</p>	<p>Vetira we wskazaniu monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką: 115/2013</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vetira</p>
		<p>Levetiracetam GSK we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie: 7/2013, 8/2013, 9/2013, 10/2013</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levetiracetam GSK</p>	<p>Levetiracetam GSK we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie: 7/2013</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levetiracetam GSK</p>
Karbamazepina	Brak	Brak	Brak
Walproinian sodu	Brak	Brak	Brak
Kwas walproinowy + walproinian sodu	Brak	Brak	Brak

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk rady konsultacyjnej, rady przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



6.2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych

Substancja	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Lewetyracetam	Brak	Objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12 [^] ; 54/2012 <u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Brak

[^] lewetyracetam: napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (okskarbazepina) oraz komparatorów (lewetyracetam, karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy+walproinian sodu) stosowanych w leczeniu padaczki. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia padaczki (maj 2015 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych o leczenie pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych oraz uogólnionych napadów mioklonicznych [65]. Wcześniej lewetyracetam refundowany we wskazaniu: leczenie napadów częściowych w przypadku braku kontroli po zastosowaniu innych leków.	2008
		Karbamazepina	Brak	-

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Brak	-
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Brak	-
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Rekomendacja pozytywna dla roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów z lub bez wtórnym uogólnieniem u dzieci z padaczką w wieku od 1 miesiąca do 4 lat [66].	2010
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: monoterapia napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem u pacjentów od 16 roku życia z nowozdiagnozowaną padaczką [67].	2008
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów z lub bez wtórnym uogólnieniem u dzieci z padaczką od 4 roku życia [69].	2008
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z uogólnioną padaczką idiopatyczną [70].	2008
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną [71].	2008
			Rekomendacja negatywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną [72].	2007

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
			Rekomendacja negatywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem u dzieci z padaczką od 4 roku życia [73].	2007
			Rekomendacja negatywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z uogólnioną padaczką idiopatyczną [74].	2007
			Rekomendacja negatywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: monoterapia napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem u pacjentów od 16 roku życia z nowozdiagnozowaną padaczką [75].	2007
			Rekomendacja pozytywna dla formy dożylniej we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem u dorosłych i dzieci od 4 roku życia z padaczką [76]. Forma dożylna jest gdy niemożliwe jest podanie doustne.	2006
			Rekomendacja pozytywna dla roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem [77].	2005
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek 750 mg we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem [78].	2005
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Brak	-
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Rekomendacja pozytywna dla roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem u dzieci od 1 miesiąca życia do 4 roku życia z padaczką [79].	2010
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: terapia wspomagająca pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z uogólnioną padaczką idiopatyczną [80].	2007

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
			Rekomendacja pozytywna dla tabletek i roztworu we wskazaniu: monoterapia napadów częściowych z lub bez wtórnym uogólnieniem u dorosłych z padaczką; terapia skojarzona napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną [81].	2007
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Brak	-
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Okskarbazepina	Brak	-
	Komparator	Lewetyracetam	Brak	-
		Karbamazepina	Brak	-
		Kwas walproinowy lub jego pochodne	Brak	-

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z PADACZKĄ

Substancje czynne wybrane do grona komparatorów dla ocenianej interwencji współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w następujących grupach limitowych [4] (uwzględniono wyłącznie stałe postacie farmaceutyczne, nie uwzględniono postaci płynnych):

- 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu – walproinian sodu, kwas walproinowy,
- 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu – walproinian sodu, kwas walproinowy+walproinian sodu,
- 159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne – karbamazepina,
- 166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetyracetam - stałe postacie farmaceutyczne – lewetyracetam.

Wszystkie uwzględnione substancje czynne wpisane są do Wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych świadczeniobiorcy we wskazaniu rejestracyjnym: padaczka lub we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (preparaty karbamazepiny¹). Dodatkowo karbamazepina refundowana jest we wskazaniach pozarejestracyjnych: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka, ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające, neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL [4]. Wszystkie uwzględnione substancje wydawane są pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania [4].

W Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w uwzględnionych grupach limitowych znajduje się 109 produktów, z czego: 9 zawiera kwas walproinowy+walproinian sodu, 9 zawiera karbamazepinę, 85 zawiera lewetyracetam, 3 zawierają walproinian sodu, 3 zawierają kwas walproinowy [4].

Udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji w postaci stałej obliczono na podstawie wartości DDD poszczególnych substancji [26], liczby DDD w opakowaniu, danych refundacyjnych za 2014 rok [34] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Dane sprzedażowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie [26], [34].

Substancja czynna	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych DDD	Udział
Karbamazepina	2 068 016	28 249 388	37,81%
Lewetyracetam	329 648	8 463 202	11,33%
Walproinian sodu	149 211	3 740 723	5,01%
Kwas walproinowy+ walproinian sodu	3 706 636	31 216 016	41,78%
Kwas walproinowy	157 133	3 043 404	4,07%

Najwyższy udział w rynku sprzedaży uwzględnionych substancji ma kwas walproinowy+walproinian sodu oraz karbamazepina, przy czym karbamazepina współfinansowana jest również w innych wskazaniach niż padaczka – brak jest informacji jaka część sprzedaży dotyczy analizowanego wskazania. Najmniejszy udział w sprzedaży obserwowany jest w przypadku kwasu walproinowego.

¹ Za wyjątkiem preparatów: Finlepsin 400 retard, Neurotopretard 600, Tegretol CR 400, Timonil 300 retard, które współfinansowane są tylko w padaczce.

Dane kosztowe oraz refundacyjne dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu pacjentów z padaczką sugerują, że:

- finansowanie analizowanych produktów leczniczych ze środków publicznych odbywa się w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach grup limitowych: 161.1 (walproinian sodu, kwas walproinowy), 161.2 (walproinian sodu, kwas walproinowy+walproinian sodu), 159.1 (karbamazepina), 166.1 (lewetyracetam) [4],
- wskazania refundacyjne uwzględnionych substancji obejmują padaczkę, natomiast karbamazepina refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach² i dodatkowo we wskazaniach pozarejestacyjnych: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka, ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające, neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL [4],
- sposób refundacji analizowanych produktów leczniczych uwzględnia ryczałtową odpłatność pacjenta do wysokości limitu finansowania,
- każda z uwzględnionych substancji zaliczona została do osobnej grupy limitowej; do osobnych grup limitowych zaliczone zostały również różne postacie farmaceutyczne.

7.2. SUGEROWANE CENY PRODUKTU OXEPILAX® ORAZ SPOSÓB REFUNDACJI

Obecnie produkt Oxepilax® nie jest współfinansowany ze środków publicznych, natomiast substancja czynna którą zawiera – okskarbazepina, współfinansowana jest ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, w grupach limitowych:

- 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne – 8 produktów,
- 160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne – 1 produkt

we wskazaniu: padaczka oporna na leczenie [4].

Podmiot odpowiedzialny za produkt Oxepilax®, firma Adamed Sp. z o.o., proponuje ceny zbytu netto równe:

[REDACTED]

² Za wyjątkiem preparatów: Finlepsin 400 retard, Neurotopretard 600, Tegretol CR 400, Timonil 300 retard, które współfinansowane są tylko w padaczkę.

Założono, że produkt Oxepilax[®] będzie współfinansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne, ale w rozszerzonym wskazaniu: padaczka (monoterapia i leczenie skojarzone I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych).

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków [81] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Wskazanie refundacyjne produktu Oxepilax[®] jest inne (leczenie I rzutu padaczki w zakresie zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego [5]) od wskazań pozostałych preparatów okskarbazepiny współfinansowanych ze środków publicznych (wyłącznie padaczka oporna na leczenie). Biorąc pod uwagę praktykę Ministerstwa Zdrowia polegającą na współfinansowaniu w ramach wspólnej grupy limitowej preparatów z tą samą substancją czynną, ale z innym zakresem wskazań refundacyjnych (np. preparaty karbamazepiny), wysoce prawdopodobne jest wpisanie preparatu Oxepilax[®] do grupy limitowej 160.1. Co więcej, na podstawie informacji od Zamawiającego ustalono, że równolegle został złożony wniosek o refundację preparatu Oxepilax[®] we wskazaniu "padaczka oporna na leczenie".

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że wnioskowana technologia spełnia kryteria włączenia do wspólnej grupy limitowej przedstawione w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji [81].

Produkt leczniczy Oxepilax[®] będzie wydawany pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania, podobnie jak inne preparaty okskarbazepiny współfinansowane ze środków publicznych.

Kalkulację ceny detalicznej oraz kwoty refundacji NFZ za opakowanie produktu Oxepilax[®], w przypadku podjęcia decyzji o jego refundacji w ramach grupy limitowej 160.1, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Oxepilax[®], w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 160.1.

Kategoria	Oxepilax [®] 300 mg	Oxepilax [®] 600 mg	Źródło danych
Cena producenta netto	■	■	Na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego
Cena producenta brutto (urzędowa cena zbytu)	■	■	Cena producenta netto powiększona o podatek VAT 8% [82], [83]

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



Cena hurtowa brutto	██████	██████	Cena producenta brutto powiększona o marżę hurtową 5% [81]
Marża detaliczna	██████	██████	Na podstawie [81]
Cena detaliczna	██████	██████	Suma ceny hurtowej brutto oraz marży detalicznej
Wysokość limitu finansowania[^]	██████	██████	Obliczenia własne
Koszt opakowania dla płatnika publicznego	██████	██████	Obliczenia własne
Koszt opakowania dla pacjenta	██████	██████	Obliczenia własne
Liczba mg w opakowaniu	██████	██████	Obliczenia własne
Liczba DDD w opakowaniu*	██████	██████	Obliczenia własne
Koszt 1 DDD dla płatnika publicznego	██████	██████	Obliczenia własne
Koszt 1 DDD dla pacjenta	██████	██████	Obliczenia własne

[^] obecnie, podstawę limitu w grupie limitowej 160.1 stanowi preparat Trileptal, tabl. powł., 600 mg [4]; ^{^^} DDD dla okskarbazepiny wynosi 1 000 mg [26].

Urzędowa cena zbytu produktu Oxepilax® jest zgodna z art. 13. ust. 6 Ustawy o refundacji [81], zgodnie z którym urzędowa cena zbytu, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż urzędowa cena zbytu odpowiednika wyznaczającego podstawę limitu.

██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu Oxepilax® (tabletki 300 mg, 600 mg) w istniejącej grupie limitowej 160.1, kwota refundacji płatnika publicznego oraz odpłatność pacjenta za 1 opakowanie leku wyniesie:

██
 ██
 ██
 ██

7.3. KOSZT LEKÓW STOSOWANYCH W PADACZCE

Średni koszt 1 DDD poszczególnych refundowanych substancji czynnych zaliczonych do grona komparatorów określono z wykorzystaniem wysokości sprzedaży poszczególnych wariantów opakowań produktów leczniczych dostępnych w Polsce w 2014 roku [34], wielkości DDD [26] oraz informacji o

cenach poszczególnych produktów [4] i przedstawiono w tabeli poniżej. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie preparaty w postaci stałej.

Tabela 17. Koszt 1 DDD komparatorów dla ocenianej interwencji. Na podstawie [4], [26], [34].

Substancja czynna	Średni koszt DDD ważony liczbą sprzedanych opakowań		Minimalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów		Maksymalny koszt DDD określony na podstawie dostępnych na polskim rynku preparatów	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Karbamazepina	0,80 zł	0,46 zł	0,72 zł	0,11 zł	0,93 zł	0,83 zł
Lewetyracetam	2,24 zł	0,19 zł	1,81 zł	0,11 zł	2,29 zł	0,75 zł
Walproinian sodu	1,98 zł	0,13 zł	1,95 zł	0,11 zł	2,01 zł	0,19 zł
Kwas walproinowy+ walproinian sodu	2,01 zł	0,53 zł	0,80 zł	0,32 zł	2,24 zł	2,59 zł
Kwas walproinowy	1,23 zł	0,18 zł	1,08 zł	0,11 zł	1,24 zł	0,82 zł

W chwili obecnej (maj 2015 roku), z perspektywy pacjenta, najdroższą substancją czynną stosowaną w leczeniu padaczki jest kwas walproinowy+ walproinian sodu (średni ważony koszt 1 DDD równy 0,53 zł), natomiast najtańszą substancją dla pacjenta jest walproinian sodu (0,13 zł).

Z punktu widzenia płatnika publicznego najdroższą substancją jest lewetyracetam (2,24 zł / 1 DDD) a najtańszą karbamazepina (0,80 zł / 1 DDD).

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (maj 2015 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (maj 2015 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).
- [5] Charakterystyka produktu leczniczego Oxepilax®.
- [6] Rejda K. Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2010, 6 (3): 131–136.
- [7] Polskie Towarzystwo Epileptologii, <http://www.epilepsy.org.pl/> (maj 2015 rok).
- [8] Jędrzejczak J. Padaczka - współczesne zasady diagnostyki i leczenia. *Przew Lek*, 2002; 5: 26-32.
- [9] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676–685.
- [10] Sobolewska A, Szyndler J, Turzyńska D, et al. Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2008, 17 (1): 53-60.
- [11] Jędrzejczak J. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, 2, 65–70.
- [12] Cunnington MC, Webb DJ, Irizarry MC, et al. Risk factors for antiepileptic drug regimen change in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011 Jun;21(2):168-72.
- [13] Błaszczak B. Standardy leczenia padaczki u dorosłych. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej*, 2007, 6(2): 33-42.
- [14] Global Campaign against Epilepsy. Epilepsy in the WHO European Region. Fostering Epilepsy Care in Europe. <http://www.globalcampaignagainstepilepsy.org/files/Def%20%20versie%20report.pdf> (maj 2015 rok).
- [15] Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46: 224–235.
- [16] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Levitacetam GSK (lewetyracetam) we wskazaniu leczenie padaczki w I rzucie. Analiza weryfikacyjna. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/097/AWA/097_AWA_DS_4350_2_LEVETIRACETAM_GSK_PADACZKA_zaczerniony_2013.01.09.pdf.
- [17] Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna*; Kraków, 2006 [dostęp do wersji drukowanej].

- [18] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją leku LevetiracetamTeva (lewetyracetam) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Analiza weryfikacyjna.
http://aotm.gov.pl/bjp/assets/files/zlecenia_mz/2012/085/AWA/085_AWA_DS_4350_1_Levetiracetam%20Teva_Padaczka_02.11.2012.pdf.
- [19] Tomik BJ. Trudności diagnostyczne dotyczące chorych na padaczkę — opis przypadku. *Polski PrzeglNeurol*, 2005; 1: 81–84.
- [20] Jędrzejczak J. Jak uniknąć błędów w diagnostyce padaczek. *Przewodnik Lekarza*, 2005; 9: 36-40.
- [21] <http://www.termidia.pl/TROBALT-nowa-opcja-terapeutyczna-w-leczeniu-wspomagajacym-padaczki-czesciowej-u-doroslych-zarejestrowany-przez-Europejska-Agencje-ds-Lekow.3240.html> (maj 2015 rok).
- [22] Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*, 2010; 92: 209-218.
- [23] Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003; 16: 165-170.
- [24] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2224-33.
- [25] Błaszczuk B. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki. *Studia Medyczne*, 2008; 11: 43–46.
- [26] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2014, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [27] Ryglewicz D. Padaczka u osób starszych. *Polski Przegl Neurol*, 2010, 6;: 190–195.
- [28] Faught E, Richman J, Martin R et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older US Medicare beneficiaries. *Neurology*. 2012 Feb 14;78(7):448-53.
- [29] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Daignosis and management epilepsy in adult. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf> (maj 2015 rok).
- [30] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Daignosis and management epilepsy in children and young people. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf> (maj 2015 rok).
- [31] Nationale Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of epilepsies in adults and children in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf> (maj 2015 rok).
- [32] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Levetiracetam for treatment of the epilepsy. The environmental scan. http://www.cadth.ca/media/pdf/Keppara_Epilepsy_es-30.pdf (maj 2015 rok).
- [33] Niedzielska K, Baranska-Gieruszczak M, Kurkowska I. Padaczka – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. *Vademecum Neurologa i Psychiatry*, 2008.
- [34] Komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia – refundacja styczeń-grudzień 2014 r., <http://www.nfz.gov.pl/>.
- [35] Charakterystyka Produktu Leczniczego Amizepin® (karbamazepina) tabletki.
- [36] Charakterystyka Produktu Leczniczego Absenor® (walproinian sodu) tabletki.
- [37] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin® (lamotrygina) tabletki.
- [38] Charakterystyka Produktu Leczniczego DepakineChrono® (kwas walproinowy walproinian sodu) tabletki.
- [39] Charakterystyka Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® (lewetyracetam) tabletki.
- [40] Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex® (kwas walproinowy) tabletki.
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabitril® (tiagabina) tabletki.

- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax® (topiramát) kapsułki.
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril® (wigabatryna) tabletki, granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Trobalt® (retygabina) tabletki.
- [45] Rejda K, Luszczyk JJ, Błaszczak B, et al. Clinical utility of adjunctive retigabine in partial onset seizures in adults. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2012; 8: 7-14.
- [46] Pharmacological update of the Clinical Guideline. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Health Service, National Clinical Guideline Centre (NCGC), January 2012.
- [47] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000; 342: 314-319.
- [48] Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 2010; 19: 650-655.
- [49] Kurkowska-Jastrzębska I, Pilip S, Niedzielska K, et al. Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2005; 1: 25-31.
- [50] Payakachat N, Summers KH, Barbuto JP. A Comparison of Clinical Practice Guidelines in the Initial Pharmacological Management of New-Onset Epilepsy in Adults. *J Manag Care Pharm*. 2006, 12(1): 55-60.
- [51] Rejda K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurol Prakt* 2011; 5: 6-10.
- [52] Jackson MJ. Starting antiepileptic drug treatment. http://www.epilepsysociety.org.uk/FileStorage/main_content/26-starting-antiepileptic-drug-treatment.pdf (maj 2015 rok).
- [53] French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society *Neurology*, 2004; 62: 1252-1260.
- [54] French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society *Neurology*, 2004; 62: 1261-1278.
- [55] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndrom. *Epilepsia*, 2006; 47: 1094-1120.
- [56] Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE). Conference de consensus. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-resistantes. 3-4 mars 2004.
- [57] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział ds. Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vetira (Levetiracetam) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Analiza weryfikacyjna. http://www.aotm.gov.pl/bjp/assets/files/zlecenia_mz/2013/143/AWA/143_AWA_DS_4350-5_VETIRA_PADACZKA.pdf, (maj 2015 rok).
- [58] Jędrzejczak J. Klasyfikacja padaczek i napadów padaczkowych. *Polski Przegl Neurol*, 2008; 4: supl. A. 40-41

- [59] Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- [60] Majkowski J. Padaczka w codziennej praktyce lekarza. Przewodnik lekarza. 2000; 3:44-8.
- [61] Stan Zdrowia Ludności Polski w 2004 r. Główny Urząd Statystyczny, http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf.
- [62] Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_46_14_2009_lakozamid_Vimpat.pdf.
- [63] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3):551-63, 2013.
- [64] Ersterepileptischer Anfall und Epilepsienim Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. September 2012. <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html?q=epilep>.
- [65] Public Summary Document, Keppra (levetiracetam). PBAC, November 2008.
- [66] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 661/10, December 2010.
- [67] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). Resubmission No: 397/07, January 2008.
- [68] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). Resubmission No: 394/07, January 2008.
- [69] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). Resubmission No: 396/07, January 2008.
- [70] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). Resubmission No: 395/07, January 2008.
- [71] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 395/07, August 2007.
- [72] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 394/07, August 2007.
- [73] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 396/07, August 2007.
- [74] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 397/07, August 2007.
- [75] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 311/06, September 2006.
- [76] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 151/04, January 2005.
- [77] Scottish Medicines Consortium, Keppra (levetiracetam). No: 150/04, January 2005.
- [78] Haute Autorite de Sante, Keppra (levetiracetam). Opinion, June 2010.
- [79] Haute Autorite de Sante, Keppra (levetiracetam). Opinion, October 2007.
- [80] Haute Autorite de Sante, Keppra (levetiracetam). Opinion, February 2010.
- [81] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.
- [82] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [83] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [84] Wniosek o objęcie refundacją leku Vimpat (lakozamid) 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, 15 listopada 2013 r.
- [85] Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. *Polski Przegląd Neurol*, 2008; 4: supl. A, 44-46.

Oxepilax® (okskarbazepina, tabletki) stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych



[86] Komunikat z 18 listopada 2013 r. – 35 posiedzenie Rady Przejrzystości,
<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=781>.

[87] Haute Autorite de Sante, Transparency Committee Opinion: Lamictal. 5 May 2010.

9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku [33], [58].	11
Tabela 2. Uaktualniona klasyfikacja napadów padaczkowych opracowanych przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ang. <i>International League Against Epilepsy</i> , ILAE) w 2009 roku [9].....	13
Tabela 3. Skale i kwestionariusze stosowane w ocenie stopnia nasilenia napadów padaczkowych, jakości życia oraz samopoczucia pacjentów z padaczką [16].	13
Tabela 4. Rozpowszechnienie padaczki w Polsce (na 1 000 osób) w zależności od płci na podstawie badania włączonego do opracowania [24].	16
Tabela 5. Odsetek osób z padaczką w Polsce w 2004 r. w podziale na grupy wiekowe [61].	16
Tabela 6. Rozpowszechnienie padaczki w Rosji (na 1 000 osób) w zależności od płci oraz regionu (część wschodnia i zachodnia) [22].	17
Tabela 7. Podział leków podstawowych w zależności od skuteczności w różnych napadach padaczkowych [33].	20
Tabela 8. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych [5], [10], [36]-[45].	21
Tabela 9. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia padaczki (analizowane wskazania); maj 2015 rok.	22
Tabela 10. Sprzedaż substancji czynnych refundowanych w leczeniu padaczki w Polsce [26], [34].	26
Tabela 11. Wskazania rejestracyjne uwzględnionych substancji [5], [35]-[39].	27
Tabela 12. Średni ważony koszt 1 DDD uwzględnionych substancji [4], [26], [34].	28
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu padaczki (maj 2015 rok).	30
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia padaczki (maj 2015 rok).	32
Tabela 15. Dane sprzedażowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie [26], [34].	36
Tabela 16. Kalkulacja ceny detalicznej produktu leczniczego Oxepilax [®] , w przypadku podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 160.1.	38
Tabela 17. Koszt 1 DDD komparatorów dla ocenianej interwencji. Na podstawie [4], [26], [34].	40

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011 [51].	19
---	----

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

www.centrumhta.com

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

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

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

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

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