



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Karbamazepina, lamotrygina – w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: AOTMiT-BOR-434-20/2015

Data ukończenia: styczeń 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
KAR	karbamazepina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Technologia wnioskowana	9
2.1.1. Informacje podstawowe	9
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
2.2. Problem zdrowotny.....	10
2.3. Technologie alternatywne	10
2.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	10
2.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	10
2.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	11
3. Analiza kliniczna	12
3.1. Metodologia analizy klinicznej.....	12
3.1.1. Karbamazepina	12
3.1.2. Lamotrygina	13
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	14
3.2.1. Karbamazepina.....	14
3.2.2. Lamotrygina	15
3.3. Analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL).....	15
3.3.1. Karbamazepina.....	15
3.3.2. Lamotrygina	16
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	17
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	17
4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	23
5. Kluczowe informacje i wnioski	23
6. Piśmiennictwo	26
7. Załączniki.....	27
7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	27
7.2. Strategie wyszukiwania	27

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-12-29

PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną karbamazepina, lamotrygina we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne

Produkty lecznicze zawierające karbamazepina, lamotrygina, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne karbamazepina, ketoprofen, gabapentyna, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Karbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990043910
	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116

	Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5909990751013
	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5909990751211
	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5909990751310
Lamotriginum	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334766
	Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334759
	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038480
	Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038565
	Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038701
	Lamitrin, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346219
	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346318
	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990346325
	Lamitrin, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990354818
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787111
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787210
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787319
	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 tabl.	5909990961092
	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006419
	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006518
	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006617
	Symla, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991138349
	Symla, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909991138356
Symla, tabl., 100 mg,	30 tabl.	5909991138363	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Carbamazepinum	doustna	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - leczenie wspomagające; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka.
Lamotriginum	doustna	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające.

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Carbamazepinum	Amizepin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990043910	Zakłady farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
	Finlepsin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.,
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014223	G.L. Pharma GmbH, Austria
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614	Novartis Pharma GmbH, Niemcy
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215	
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116	Desitin Arzneimittel
Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5909990751013		

	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5909990751211	GmbH, Niemcy
	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5909990751310	
Lamotriginum	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334766	(+)Pharma Arzneimittel GMBH, AUSTRIA
	Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334759	
	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038480	Sandoz GMBH
	Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038565	
	Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038701	
	Lamitrin, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346219	Glaxosmithkline EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346318	
	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990346325	
	Lamitrin, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990354818	
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787111	
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787210	
	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787319	
	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 tabl.	5909990961092	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O., CZECHY
	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006419	
	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006518	
	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006617	
	Symla, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991138349	SymPhar Sp. z o.o., Polska
Symla, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909991138356		
Symla, tabl., 100 mg,	30 tabl.	5909991138363		

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne karbamazepina, lamotrygina we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-5/2013, Leki stosowane w padaczkę: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-RK-434-5/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W ramach aktualizacji wyszukiwania (19.01.2016 r.) odnaleziono 1 opracowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z pierwotnym nowotworem mózgu oraz przerzutowym guzem mózgu (AHS 2014). Wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 2. niniejszego opracowania
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	<u>Karbamazepina</u> W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w zakresie oceny karbamazepiny w ocenianych wskazaniach skutkujących koniecznością aktualizacji informacji. <u>Lamotrygina</u> W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w zakresie oceny lamotryginy w ocenianych wskazaniach skutkujących koniecznością aktualizacji informacji.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

2.1. Technologia wnioskowana

2.1.1. Informacje podstawowe

Patrz raport nr AOTMiT-BOR-434-5/2015.

2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Poniżej przedstawiono opinię Rady Przejrzystości z 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina oraz lamotrygina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tabela 2. Wcześniejsza opinia Prezesa Agencji i opinii dotyczące wnioskowanych technologii.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, <u>lamotryginum</u> , levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, <u>carbamazepinum</u> , clonazepamum, diazepamum	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

2.2. Problem zdrowotny

Patrz raport nr AOTMiT-BOR-434-5/2015.

2.3. Technologie alternatywne

Na podstawie opinii eksperckich otrzymanych w ramach niniejszego opracowania oraz opracowania AOTM-RK-434-5/2013 alternatywne technologie stosowane w Polsce w analizowanych wskazaniach obejmują:

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

- dla lamotryginy: kwas walproinowy, karbamazepina;
- dla karbamazepiny: kwas walproinowy;

Napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka

- dla karbamazepiny: kwas walproinowy.

Według otrzymanej opinii eksperckiej, technologie medyczne stosowane w Polsce w analizowanych wskazaniach obejmują:

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; kwas walproinowy, jeżeli nieskuteczne to karbamazepina lub lamotrygina.

Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; lamotrygina i karbamazepina powinny być lekami z wyboru

Substancje czynne kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu, walproinian magnezu oraz karbamazepina są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę: kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu we wskazaniach: padaczka oraz choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (wskazania rejestracyjne); walproinian magnezu we wskazaniu padaczka (wskazanie rejestracyjne); karbamazepina we wskazaniach: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (wskazanie rejestracyjne); 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 (w ramach wskazań pozarejestracyjnych).

2.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

2.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach aktualizacji wyszukiwania (19.01.2016 r.) odnaleziono 1 opracowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z pierwotnym nowotworem mózgu oraz przerzutowym guzem mózgu (AHS 2014).

Tabela 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z przerzutowym guzem mózgu

Wytyczne/rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z pierwotnym nowotworem mózgu oraz przerzutowym guzem mózgu	

Wytyczne/rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>AHS 2014 Alberta Health Service 2014</p> <p>Leczenie napadów padaczkowych u pacjentów z pierwotnym nowotworem mózgu oraz przerzutowym guzem mózgu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia powinna być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta. 2. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie jest zalecane u pacjentów, u których wcześniej nie odnotowano wystąpienia napadów. 3. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych zalecane jest pacjentów, u których uprzednio występowały napady padaczkowe (monoterapia – opcja preferowana). <p>W pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie następujących leków przeciwpadaczkowych nieindukujących enzymów: lewetiracetam lub lamotrygina (opcje preferowane); topiramatu, kwas walproinowy, klobazam, lakozamid (jako pozostałe opcje).</p> <p>Stosowanie leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy zalecane jest w przypadku gdy podanie leków przeciwpadaczkowych nieindukujących enzymów nie jest możliwe. Wytyczne zalecają następujące technologie: fenytoina, okskarbamazepina, karbamazepina. Wytyczne dopuszczają stosowanie karbamazepiny w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zalecaną terapią, biorąc pod uwagę mielotoksyczność obecnej lub w przyszłości stosowanej chemioterapii.</p>

2.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie eksperckie otrzymane do opracowania tematu z 2013 r. znajdują się w materiałach oraz raporcie nr AOTM-RK-434-5/2013.

Do momentu przekazania niniejszych materiałów w analitycznych otrzymano 1 opinię ekspercką od dr hab. Marii Mazurkiewicz-Będzińskiej.

Tabela 4 Opinia ekspercka [REDACTED].

Pytanie	Opinia eksperta
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia: powinna być finansowana ze środków publicznych	Karbamazepina jest lekiem o ustalonej skuteczności w napadach ogniskowych, które są najczęstszymi w padaczce związanej z obecnością nowotworów. Stosowanie karbamazepiny w profilaktyce nie jest wskazane, gdyż karbamazepina nie ma działania profilaktycznego. Karbamazepina może być stosowana, jako leczenie wspomagające
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu	Jak wyżej. <u>Karbamazepina powinna być finansowana w napadach ogniskowych z przerzutami do OUN, bez względu czy był to jeden epizod czy wiele napadów. Nie stosuje się profilaktyki.</u>
Proszę określić skuteczności kliniczną i praktyczną ocenianej technologii.	Karbamazepina jest lekiem skutecznym w padaczce objawowej z napadami ogniskowymi.
Proszę określić bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii.	Profil bezpieczeństwa obu leków jest akceptowalny
Proszę określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.	Skuteczność leczenia przewyższa jakiegokolwiek ryzyko leczenia a przede wszystkim ryzyko związane z samymi napadami.
Proszę określić wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.	Karbamazepina i lamotrygina są lekami stosunkowo tanimi, a w określonym wskazaniu liczba pacjentów jest niska.
Proszę wskazać alternatywną technologię medyczną oraz jej efektywności kliniczną i bezpieczeństwo stosowania	Nie ma, ew. stosowanie kwasu walproinowego.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (15.01.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowane interwencje.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

3.1.1. Karbamazepina

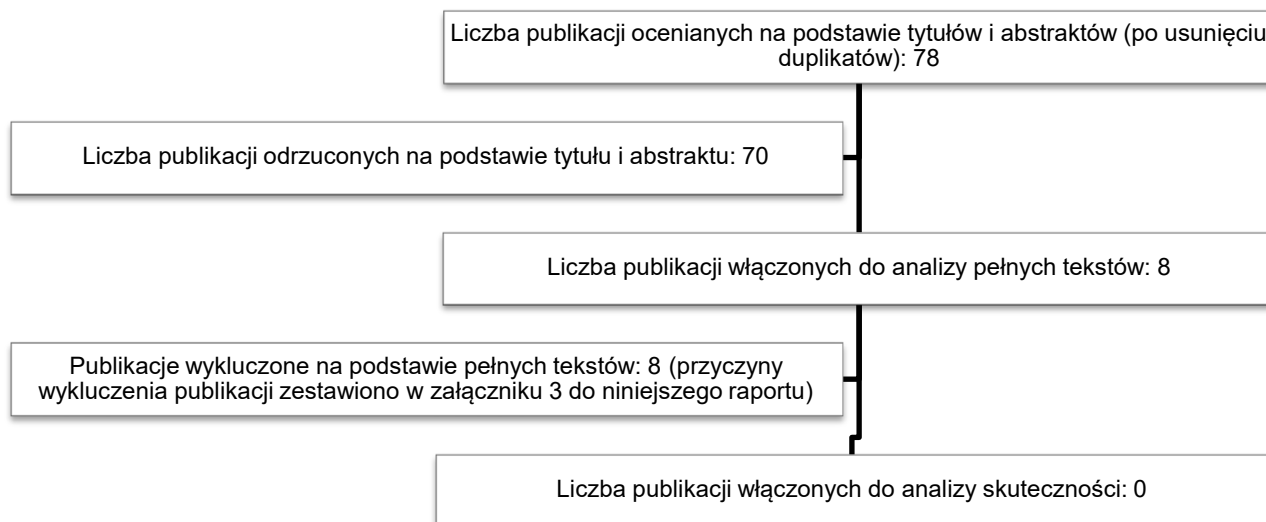
Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu – karbamazepina we wskazaniach: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu - profilaktyka

Opis	Komentarz
Populacja: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego ; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla wnioskowanej populacji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów z wnioskowanym wskazaniem przekraczał 50%

Opis	Komentarz
profilaktyka	całkowitej populacji.
<u>Interwencja</u> : karbamazepina	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla wnioskowanej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano wnioskowaną interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe opublikowane po 1 września 2013 r.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.1.2. Lamotrygina

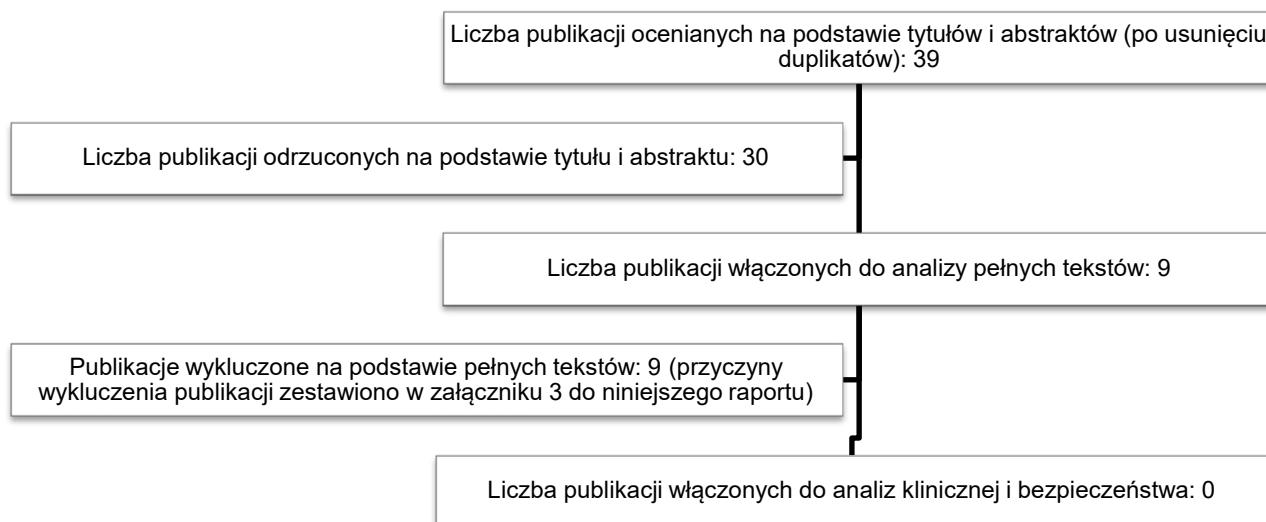
Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu – lamotrygina we wskazaniu stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla wnioskowanej populacji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów z wnioskowanym wskazaniem przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Interwencja</u> : lamotrygina	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla wnioskowanej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano wnioskowaną interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.

Opis	Komentarz
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe opublikowane po 1 września 2013 r.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 2. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniższa analiza stanowi aktualizację opracowania Agencji nr AOTM-RK-434-5/2013, Leki stosowane w padaczkę: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych.

3.2.1. Karbamazepina

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny we wskazaniach: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerwutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka.

3.2.2. Lamotrygina

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy we wskazaniu: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające.

3.3. Analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

3.3.1. Karbamazepina

Działania niepożądane zależne od dawki zwykle zanikają w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Reakcje dotyczące układu nerwowego mogą świadczyć o przedawkowaniu leku lub znacznych wahaniami stężenia leku w surowicy. W takim wypadku zaleca się monitorowanie stężenia leku i podzielenie dawki całkowitej. Występowanie działań niepożądanych jest większe w przypadku leczenia skojarzonego niż monoterapii. Często występować mogą zawroty głowy, senność, uspokojenie, zmęczenie, ataksja mózdkowa (beźład, niezborność, zaburzenie koordynacji ruchów), bóle głowy, podwójne widzenie, złe samopoczucie, wymioty czy reakcje alergiczne. U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić niepokój i stany dezorientacji.

W czasie leczenia karbamazepiną mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Działania niepożądane mogą występować: Bardzo często: więcej niż 1 na 10 pacjentów; Często: od 1 do 10 na 100 pacjentów; Niezbyt często: od 1 do 10 na 1000 pacjentów; Rzadko: od 1 do 10 na 10000 pacjentów;; Bardzo rzadko: mniej niż 1 na 10 000 i w pojedynczych przypadkach.

Bardzo często występują: leukopenia, zawroty głowy, ataksja, senność, złe samopoczucie; wymioty, zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego: gamma-glutamylotranspeptydazy (zwykle nieistotne klinicznie), alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka (także ciężkie postaci).

Często występują: bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (nieostre widzenie), suchość błon śluzowych ust, brak apetytu, podniesienie poziomu fosfatazy zasadowej (to grupa enzymów występujących w wątrobie, kościach, jelitach i nerkach), trombocytopenia, eozynofilia, hiponatremia, która powoduje zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała i zmniejszoną osmolarność osocza. W rzadkich przypadkach prowadziło to do wystąpienia wymiotów, bólów głowy i rzadko – dezorientacji, letargu i innych anomali neurologicznych.

Niezbyt często występują: ruchy mimowolne (drżenia trzepoczące, dystonia, tiki), oczopląs, biegunka lub zaparcie, podniesienie poziomu enzymów wątrobowych - transaminaz, złuszczone zapalenie skóry, erytrodermia (stan zapalny i zaczerwienienie całej skóry, przebiegające często ze złuszczeniem naskórka).

Rzadko występują: leukocytoza (zwiększona liczba krwinek białych - leukocytów), limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych na skutek stymulacji antygenowej), niedobór kwasu foliowego, nadwrażliwość typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, obrzękiem węzłów chłonnych, bolesnością stawów (artralgią), zmianą liczby leukocytów, eozynofilią (zwiększenie liczby eozynofiliów w rozmazie krwi powyżej 4%), powiększeniem wątroby i śledziony lub zmianami wyników testów wątrobowych, a także działanie na inne narządy takie, jak płuca, nerki, trzustkę, mięsień sercowy i okrężnicę, omamy akustyczne i wizualne, depresja, fobia, zachowania agresywne, pobudzenie, dezorientacja, zaburzenia myślenia, zaburzenia mowy, mimowolne ruchy twarzy przypominające grymasy (dyskineza ustno-twarzowa), niekontrolowane ruchy ciała z żywą gestykulacją (choreoatetozą), zapalenie nerwów obwodowych, parestezję (spaczone odczuwanie bodźców w wyniku zmian w nerwach lub drogach czuciowych), niedowład kończyn, zaburzenia ruch gałek ocznych, zaburzenia przewodnictwa, nadciśnienie lub niedociśnienie, ból brzucha, różne postaci zapalenia wątroby (cholestatyczne, wątrobowokomórkowe, typu mieszanego), żółtaczką, toczeń rumieniowaty układowy, świąd, osłabienie mięśniowe.

Bardzo rzadko występują: agranulocytoza, anemia aplastyczna, pancytopenia, aplazja szpiku, anemia, anemia megaloblastyczna, porfiria, retikulocytoza, anemia hemolityczna (zaburzenia czynności szpiku kostnego), aseptyczne zapalenie opon mózgowych z drgawkami klonicznymi i eozynofilią, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczyń ruchowy, zwiększenie stężenia prolaktyny z objawami (lub bezobjawowo) mlekotoku, ginekomastii (rozrost tkanki właściwej gruczołu sutkowego) u mężczyzn, zaburzeniami czynności tarczycy (zmniejszenie stężenia FT4, T3, T4) i zwiększenie stężenia TSH; zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie poziomu wapnia i 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy), co w rzadkich przypadkach prowadzi do uszkodzenia kości

(osteoporoza/osteomalacja); zwiększenie stężenia cholesterolu, HDL i trójglicerydów, uaktywnienie się utajonego zespołu psychotycznego, zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny (groźne, zagrażające życiu powikłanie występujące głównie u osób leczonych lekami neuroleptycznymi), utrata przezroczystości soczewek, zapalenie spojówek, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzenia słuchu (szumy uszne, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości słuchowej, zmiany percepcji tonów), bradykardia, arytmia, blok przedsionkowo-komorowy niekiedy z utratą przytomności lub omdleniem (zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca), zapaść, zastoinowa niewydolność serca, zaostrzenie choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, epizody zakrzepowo-zatorowe, reakcje nadwrażliwości ze strony płuc z gorączką, dusznością, także zapalenia albo zwłóknienia płuc (w razie wystąpienia tych reakcji leczenie karbamazepiny należy przerwać), zapalenie jamy ustnej, dziąseł, języka; zapalenie trzustki, ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół Stevens-Johnson'a (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. toxic epidermal necrolysis TEN jest ostrym schorzeniem związanym z martwicą naskórka), nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, łysienie, obfite pocenie, trądzik, hirsutyzm, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, zaburzenia płodności u mężczyzn, zaburzenia libido, impotencja. Pojedyncze przypadki: zmniejszenie stężenia kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i homocysteiny w surowicy krwi. Istnieją doniesienia, że karbamazepina zaostrza objawy chorobowe stwardnienia rozsianego.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina może zwiększać częstość napadów padaczkowych. Napady padaczkowe typu „absences” (specjalna postać napadu padaczkowego mająca początek w obydwu półkulach mózgowych) mogą być intensyfikowane lub wyzwalane [ChPL Finlepsin].

W celu uzupełnienia profilu bezpieczeństwa przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>). Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

3.3.2. Lamotrygina

Działania niepożądane oparte na aktualnie dostępnych danych podzielono na objawy obserwowane w leczeniu padaczki i objawy obserwowane w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Częstość występowania działań niepożądanych pochodzi z badań klinicznych w monoterapii padaczki i w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W przypadku różnicy w częstości występowania działań niepożądanych pochodzących z danych z badań klinicznych w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych przedstawiono bardziej restrykcyjną częstość występowania. W przypadku braku danych z kontrolowanych badań klinicznych zastosowano kategorię częstości otrzymaną z innych doświadczeń klinicznych.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla lamotryginy.

Klasyfikacja wg wagi zdarzenia oraz częstości występowania	
W pierwszych 8 tygodniach leczenia	Bardzo często mogą być obserwowane dolegliwości skórne . Niezbyt często mogą wystąpić trwałe blizny. Bardzo rzadko reakcje skórne są bardzo poważne. Może wystąpić zespół nadwrażliwości, który w rzadkich przypadkach może mieć bardzo poważne następstwa.
Bardzo często (> 10%)	reakcje skórne, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, bóle głowy Zwiększona częstość występowania reakcji skórnych jest ściśle związana z dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i przekraczaniem zalecanego zwiększania dawki oraz z jednoczesnym przyjmowaniem walproinianu.
Często (< 10%)	drażliwość, senność, bezsenność, drżenie, chwiejny chód, nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym wymioty i biegunka), zmęczenie
Niezbyt często (< 1%)	agresja
Rzadko (< 0,1%)	ciężka nadwrażliwość z: (wysoką) gorączką czerwonymi plamami na skórze, bólami stawów, zaczerwienieniem oczu i (lub) zapaleniem spojówek (zespół Stevensa-Johnsona). Zapalenie spojówek może też wystąpić w rzadkich przypadkach bez żadnych innych objawów.

Klasyfikacja wg wagi zdarzenia oraz częstości występowania	
Bardzo rzadko (< 0,01%) obserwowano	poważna nagła reakcja nadwrażliwości (z objawami takimi jak: gorączka, pęcherze na skórze lub łuszczenie się skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), obrzęk twarzy, zaburzenia krwi, tiki, halucynacje (omamy) lub dezorientacja, niekontrolowane ruchy, zaburzenia wątroby i pęcherzyka żółciowego, objawy podobne do zapalenia skóry lub narządów).

Opis wybranych działań niepożądanych

- Zaburzenia hematologiczne i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych mogą, ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości.
- Istnieją również doniesienia o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowe wyniki badań krwi i badań czynnościowych wątroby. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i w rzadkich przypadkach może prowadzić do rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W razie pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem leczniczym Symla, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.
- Działania niepożądane obserwowane podczas innych doświadczeń klinicznych. Istnieją doniesienia, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona, a w pojedynczych przypadkach może wywoływać objawy pozapiramidowe i choreoatetozę u pacjentów bez pierwotnego schorzenia.
- Zaburzenia czynności wątroby są zwykle związane z reakcjami nadwrażliwości, ale zgłaszano także pojedyncze przypadki bez widocznych oznak nadwrażliwości.
- W badaniach klinicznych u osób dorosłych, wysypka skórna wystąpiła u 8-12% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5-6% pacjentów przyjmujących placebo. Wysypka skórna prowadziła do przerwania leczenia lamotryginą u 2% pacjentów. Wysypka, zwykle grudkowo-plamista, występowała zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępowała po odstawieniu lamotryginy.

Donoszono o przypadkach wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym zespołu Stevensa-Johnsona czy toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (zespół Lyella). U większości pacjentów objawy ustępowały po odstawieniu leczenia lamotryginą, jednak u niektórych następowało nieodwracalne bliznowacenie i w rzadkich przypadkach, zgon.

Ogólne ryzyko wysypki ma ścisły związek z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i zbyt szybkim zwiększaniem dawki, niezgodnym z zaleceniami;
- jednoczesnym podawaniem walproinianu.

Donoszono również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych. Informowano o zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie i złamaniach u pacjentów leczonych długotrwale lamotryginą. Mechanizm działania lamotryginy na metabolizm kości nie został poznany (Symla ChPL).

4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających oceniane substancje

czynne karbamazepina i lamotrygina. Produkty zawierające substancje czynne karbamazepina, lamotrygina są obecnie finansowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające karbamazepinę refundowane w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	PO	WD \$
	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,33	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	7,18
	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,61
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,61
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,77	12,36	15,84	12,42	Padaczka	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	ryczałt	6,62
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	19,55	20,53	25,34	20,7	Padaczka	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	ryczałt	7,84
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,83	12,42	16,4	15,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	4,07

	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	WDS
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,65	24,83	31,05	31,05	Padaczka	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	ryczałt	3,2
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,48	6,8	9,21	8,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	4,19
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	20,56	20,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	3,2
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyf kowan ym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990120215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,88	12,47	15,46	10,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	8,31
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyf kowan ym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990120116	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,1	12,71	16,19	12,42	Padaczka	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	ryczałt	6,97

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 9. Produktu lecznicze zawierające lamotryginę refundowane w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

	Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	WDS
Lamotri	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po)	5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie	19,22	20,18	25,72	25,72	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	WDŚ
	10 szt.)		farmaceutyczne					dwubiegunowa			
Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334759	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	9,61	10,09	13,61	13,61	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,2
Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038480	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	19,44	20,41	25,94	25,94	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,2
Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038565	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	9,72	10,21	13,73	13,73	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,2
Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038701	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	4,81	5,05	7,07	7,07	Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,2
Lamitrin, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346219	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	22,68	23,81	27,33	14,14	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	16,39
Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346318	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,92	27,22	32,75	28,28	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	7,67
Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990346325	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	52,92	55,57	64,11	56,56	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	10,75
Lamitrin, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990354818	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,96	13,61	15,63	7,07	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	11,76
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787111	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	7,41	7,78	9,14	3,97	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	8,37
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787210	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	16,2	17,01	21,91	19,84	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	5,27

Nazwa, postać i dawka leku,	ZO	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	PO	WDŚ
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787319	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	64,8	68,04	79,34	79,34	Padaczka	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	3,2
Lamotrix, tabl., 100 mg	90 tabl.	5909990961092	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	77,76	81,65	92,22	84,84	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	10,58
Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991006419	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	8,59	9,02	11,04	7,07	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	7,17
Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991006518	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	17,28	18,14	21,66	14,14	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	10,72
Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991006617	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,92	27,22	32,75	28,28	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające	ryczałt	7,67
Symla, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991138349	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	4,81	5,05	7,07	7,07	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	3,2
Symla, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909991138356	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	9,67	10,15	13,67	13,67	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	3,2
Symla, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909991138363	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	19,22	20,18	25,72	25,72	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	3,2

ZO – zawartość opakowania; UCZ - Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; CD - Cena detaliczna; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania dla wybranych technologii objętych przedmiotowym zleceniem. Przekazane dane nie obejmowały substancji karbamazepina oraz lamotrygina

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU oraz w związku z pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU z dnia 08.01.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 21.01.2016 r. materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne karbamazepina, lamotrygina we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

1.	Carbamazepinum	doustna	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu - profilaktyka;
3.	Lamotriginum	doustna	stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-5/2013, Leki stosowane w padaczkę: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramata, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Problem zdrowotny

Napady padaczkowe związane z występowaniem przerzutów: Zmiany nowotworowe ośrodkowego układu nerwowego obejmują zmiany patologiczne w obrębie tkanek mózgowia oraz rdzenia kręgowego. Nowotwory mogą mieć charakter pierwotny (łagodny lub złośliwy) lub przerzutowy. Ze względu na specyficzne umiejscowienie zmian nowotworowych w OUN zmiany o charakterze łagodnym mogą stanowić poważne zagrożenie, poprzez wywoływanie ucisku w obszarach odpowiadających ośrodkom ruchowym i czuciowym. Obecność nieprawidłowej masy prowadzi do wywołania ogniskowych napadów padaczkowych. Wśród przyczyn zaburzeń funkcji OUN istotną przyczyną stanowią guzy mózgu, które długo mogą rozwijać się bez symptomów klinicznych. Patogeneza występowania napadów padaczkowych u pacjentów z guzami mózgu nie została wyraźnie określona, wskazuje się jednak na związek podrażnienia obszarów korowych w pobliżu uszkodzonych struktur mózgowych.

Technologie alternatywne

Na podstawie opinii eksperckich otrzymanych w ramach niniejszego opracowania oraz opracowania AOTM-RK-434-5/2013 alternatywne technologie stosowane w Polsce w analizowanych wskazaniach obejmują:

- lamotrygina - stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: kwas walproinowy, karbamazepina;
- karbamazepina - stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: kwas walproinowy;
- karbamazepina - napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka: kwas walproinowy.

Według otrzymanej opinii eksperckiej, technologie medyczne stosowane w Polsce w analizowanych wskazaniach obejmują:

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; kwas walproinowy, jeżeli nieskuteczne to karbamazepina lub lamotrygina.

Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; lamotrygina i karbamazepina powinny być lekami z wyboru

Substancje czynne kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu, walproinian magnezu oraz karbamazepina są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu leków dostępnych na receptę: kwas walproinowy, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu we wskazaniach: padaczka oraz choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (wskazania rejestracyjne); walproinian magnezu we wskazaniu padaczka (wskazanie rejestracyjne); karbamazepina we wskazaniach: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (wskazanie rejestracyjne); 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 (w ramach wskazań pozarejestracyjnych).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Karbamazepina

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny we wskazaniach: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka.

Lamotrygina

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny we wskazaniach: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające.

Podsumowanie na podstawie raportu AOTM-RK-434-5/2013

Napady padaczkowe związane z występowaniem przerzutów

Karbamazepina, lamotrygina - w chwili obecnej dowody naukowe są zbyt ograniczone, aby możliwe było przygotowanie rzetelnych rekomendacji klinicznych odnośnie stosowania AED w leczeniu oraz zapobieganiu napadom padaczkowym u pacjentów z przerzutami w obrębie OUN. Niektórzy klinicyści wskazują, że w pewnym zakresie można odnosić się do wytycznych odnośnie leczenia napadów ogniskowych. Autorzy badań pierwotnych jednak nadal często nie podają informacji odnośnie ogniska napadów związanego z występowaniem przerzutów.

W pracach poglądowych opartych na przeglądzie literatury oraz doświadczeniu praktyki klinicznej, wśród terapii stosowanych wśród pacjentów z chorobą nowotworową w obrębie OUN wymienia się przede wszystkim lamotryginę (I lub II rzut) oraz lewetyracetam (I lub II rzut). Pojawiają się również informacje o użyciu gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, topiramatu, zonisamidu, kwas walproinowego (I rzut) oraz karbamazepiny (II rzut). [Maschio 2011]

W populacji pediatrycznej stosuje się w I rzucie m.in. okskarbazepinę, lewetyracetam (szczególnie w przypadku towarzyszącej chemio lub radioterapii) oraz lamotryginę. Leczenie z użyciem starszych leków (kwasu walproinowego, fenytoiny, fenobarbitalu) częściej prowadzi do konieczności zmiany leku. [Sogawa 2009]

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 1 opracowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z pierwotnym nowotworem mózgu oraz przerzutowym guzem mózgu (AHS 2014). Wytyczne wskazują:

1. Terapia powinna być indywidualnie dobrana dla każdego pacjenta.
2. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie jest zalecane u pacjentów, u których wcześniej nie odnotowano wystąpienia napadów.

2. Stosowanie leków przeciw padaczkowych zalecane jest pacjentów, u których uprzednio występowały napady padaczkowe (monoterapia – opcja preferowana).

W pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie następujących leków przeciwpadaczkowych nieindukujących enzymów: lewetiracetam lub lamotrygina (opcje preferowana); topiramate, kwas walproinowy, klobazam, lakozamid (jako pozostałe opcje).

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy zalecane jest w przypadku gdy podanie leków przeciwpadaczkowych nieindukujących enzymów nie jest możliwe. Wytyczne zalecają następujące technologie: fenytoina, okskarbamazepina, karbamazepina. Wytyczne dopuszczają stosowanie karbamazepiny w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zalecaną terapią, biorąc pod uwagę mielotoksyczność obecnej lub w przyszłości stosowanej chemioterapii.

6. Piśmiennictwo

- AHS 2014** Alberta Provincial Central Nervous System (CNS) Tumour Team. Seizure management in patients with primary and metastatic brain tumours. Alberta Health Services. September, 2014.
- Symla ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Symla (lamotrygina)
- Finlepsin ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Finlepsin (karbamazepina)

7. Załączniki

7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM-RK-434-5/2013, Leki stosowane w padaczce: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lewetyracetam, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

7.2. Strategie wyszukiwania

Medline: 15.01.2016

Tabela 10. Kwerendy strategii wyszukiwania – karbamazepina, lamotrygina

ID	Kwerenda	Trafienia
#32	Search (((Carbamazepine[Supplementary Concept]) OR (amizepin OR amizepine OR apo-carbamazepine OR biston OR carbamazepin OR carbatrol OR carzepine OR epimax OR epitol OR equetro OR finlepsin OR karbamazepin OR lexin OR mazepine OR mazetol OR neurotol OR panitol OR taver OR tegral OR tegretal OR tegretol OR tegretol-xr OR temporal OR teril OR timonil OR carbamazepine OR carbazepin))) AND (((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastasic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND (((Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*)) OR Epilepsy[MeSH Terms])) Filters: Publication date from 2013/09/01	10
#31	Search (((Carbamazepine[Supplementary Concept]) OR (amizepin OR amizepine OR apo-carbamazepine OR biston OR carbamazepin OR carbatrol OR carzepine OR epimax OR epitol OR equetro OR finlepsin OR karbamazepin OR lexin OR mazepine OR mazetol OR neurotol OR panitol OR taver OR tegral OR tegretal OR tegretol OR tegretol-xr OR temporal OR teril OR timonil OR carbamazepine OR carbazepin))) AND (((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastasic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND (((Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*)) OR Epilepsy[MeSH Terms]))	75
#30	Search (Carbamazepine[Supplementary Concept]) OR (amizepin OR amizepine OR apo-carbamazepine OR biston OR carbamazepin OR carbatrol OR carzepine OR epimax OR epitol OR equetro OR finlepsin OR karbamazepin OR lexin OR mazepine OR mazetol OR neurotol OR panitol OR taver OR tegral OR tegretal OR tegretol OR tegretol-xr OR temporal OR teril OR timonil OR carbamazepine OR carbazepin)	20327
#29	Search Carbamazepine[Supplementary Concept]	9878
#28	Search amizepin OR amizepine OR apo-carbamazepine OR biston OR carbamazepin OR carbatrol OR carzepine OR epimax OR epitol OR equetro OR finlepsin OR karbamazepin OR lexin OR mazepine OR mazetol OR neurotol OR panitol OR taver OR tegral OR tegretal OR tegretol OR tegretol-xr OR temporal OR teril OR timonil OR carbamazepine OR carbazepin	20327
#24	Search ((cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant OR hematoooncological OR hemato oncological OR hemato-oncological OR hematologic neoplasms OR hematolo*) AND (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crisomet) OR labileno) OR lamictal) OR lamiktal) OR lamictin) OR neurium) OR lamotrigine) Filters: Publication date from 2013/09/01	80
#23	Search ((cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant OR hematoooncological OR hemato oncological OR hemato-oncological OR hematologic neoplasms OR hematolo*) AND (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crisomet) OR labileno) OR lamictal) OR lamiktal) OR lamictin) OR neurium) OR lamotrigine)	494
#22	Search cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant OR hematoooncological OR hemato oncological OR hemato-oncological OR hematologic neoplasms OR hematolo*	3838422

ID	Kwerenda	Trafienia
#18	Search (((((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND (((Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*) OR Epilepsy[MeSH Terms])) AND (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crisomet) OR labileno) OR lamictal) OR lamiktal) OR lamictin) OR neurium) OR lamotrigine)	26
#21	Search (((((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND (((epilepsy OR epilepsies OR epileptic OR seizure Disorder* OR epileptic Seizur* OR single Seizur* OR Aura*) OR Epilepsy[MeSH Terms])) AND (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crysometa) OR labile n) OR lamictal) OR lamictal) OR laminin) OR nerium) OR lamotrigine) Schema: all Filters: Publication date from 2013/09/01	0
#20	Search (((((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND (((epilepsy OR epilepsies OR epileptic OR seizure Disorder* OR epileptic Seizur* OR single Seizur* OR Aura*) OR Epilepsy[MeSH Terms])) AND (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crysometa) OR labile n) OR lamictal) OR lamictal) OR laminin) OR nerium) OR lamotrigine) Schema: syn Filters: Publication date from 2013/09/01	0
#19	Search (((((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))))) AND (((Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*) OR Epilepsy[MeSH Terms])) AND (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crisomet) OR labileno) OR lamictal) OR lam ktal) OR lamictin) OR neurium) OR lamotrigine) Schema: syn Filters: Publication date from 2013/09/01	0
#17	Search (((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))) AND (((Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*) OR Epilepsy[MeSH Terms])	2730
#16	Search ((Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*)) OR Epilepsy[MeSH Terms]	184132
#15	Search Epilepsy OR Epilepsies OR epileptic OR Seizure Disorder* OR Epileptic Seizur* OR Single Seizur* OR Aura*	184132
#14	Search Epilepsy[MeSH Terms]	137341
#13	Search (Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]) OR (metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)))	678672
#12	Search metastasis OR metastases OR metastatic OR (secondary AND (cancer OR carcinoma)) OR ((tumor OR cancer OR neoplastic) AND (spread OR dissemination OR migration OR disseminated)) OR (metastatic AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR disease OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours))	678672
#10	Search Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]	165894
#9	Search (((((((lamotrigine[Supplementary Concept]) OR crisomet) OR labileno) OR lamictal) OR lam ktal) OR lamictin) OR neurium) OR lamotrigine	8036
#8	Search lamotrigine	4537
#7	Search neurium	3499
#6	Search lamictin	1
#5	Search lamiktal	4538
#4	Search lamictal	4538
#3	Search labileno	4537
#2	Search crisomet	4537
#1	Search lamotrigine[Supplementary Concept]	2587

Embase 15.01.2016

Tabela 11. Kwerendy strategii wyszukiwania – karbamazepina, lamotrygina

# ▲	Searches	Results
1	exp lamotrigine/ ▶	19794
2	crisomet.af. ▶	2
3	labileno.af. ▶	9
4	lamictal.af. ▶	1482
5	lamiktal.af. ▶	9
6	lamictin.af. ▶	6
7	neurium.af. ▶	10
8	lamotrigine.af. ▶	24618
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 ▶	24631
10	exp metastasis/ ▶	559122
11	metastasis.af. ▶	705448
12	metastases.af. ▶	279487
13	metastasic.af. ▶	715
14	secondary.af. ▶	1276064
15	cancer.af. ▶	4457955
16	carcinoma.af. ▶	1385405
17	15 or 16 ▶	4920820
18	14 and 17 ▶	224642
19	spread.af. ▶	245299
20	dissemination.af. ▶	111688
21	migration.af. ▶	447275
22	disseminated.af. ▶	110133
23	19 or 20 or 21 or 22 ▶	886264
24	tumor.af. ▶	3048626
25	cancer.af. ▶	4457955
26	neoplastic.af. ▶	338157
27	24 or 25 or 26 ▶	5877899

28	23 and 27	▶	233722
29	10 or 11 or 12 or 13 or 18 or 28	▶	1085609
30	exp epilepsy/ or exp "seizure, epilepsy and convulsion"/	▶	375888
31	Epilepsy.af.	▶	262047
32	Epilepsies.af.	▶	23367
33	epileptic.af.	▶	89498
34	"Seizure Disorder".af.	▶	7061
35	"Epileptic Seizur".af.	▶	19370
36	"Single Seizur".af.	▶	779
37	"Aura".af.	▶	48741
38	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	▶	461151
39	29 and 38	▶	4859
40	9 and 39	▶	86
41	remove duplicates from 40	▶	81
42	limit 41 to yr="2013 -Current"	▶	22
43	exp carbamazepine/	▶	58530
44	amizepin.af.	▶	34
45	amizepine.af.	▶	35
46	apo-carbamazepine.af.	▶	3
47	biston.af.	▶	188
48	carbamazepin.af.	▶	56335
49	carbatrol.af.	▶	244
50	carzepine.af.	▶	4
51	epimax.af.	▶	12
52	epitol.af.	▶	75
53	equetro.af.	▶	101
54	finlepsin.af.	▶	115
55	karbamazepin.af.	▶	54
56	lexin.af.	▶	55

57	mazepine.af.	▶	12
58	mazetol.af.	▶	8
59	neurotol.af.	▶	329
60	panitol.af.	▶	0
61	taver.af.	▶	10
62	tegral.af.	▶	7
63	tegretal.af.	▶	219
64	tegretol.af.	▶	2893
65	tegretol-xr.af.	▶	69
66	temporol.af.	▶	9
67	teril.af.	▶	38
68	timonil.af.	▶	117
69	carbamazepine.af.	▶	64967
70	carbazezin.af.	▶	0
71	43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70	▶	65711
72	39 and 71	▶	187
73	remove duplicates from 72	▶	175
74	limit 73 to yr="2013 -Current"	▶	27

COCHRANE 15.01.2016

Tabela 12. Kwerendy strategii wyszukiwania – karbamazepina, lamotrygina

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	lamotrigine (Word variations have been searched)	982
#2	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	3942
#3	metastasis or metastases or metastasic (Word variations have been searched)	11771
#4	cancer or carcinoma (Word variations have been searched)	101441
#5	secondary (Word variations have been searched)	65044
#6	#4 and #5	12085
#7	spread or dissemination or disseminated or migration (Word variations have been searched)	63761
#8	tumor or neoplastic or cancer (Word variations have been searched)	107033
#9	#7 and #8	10806
#10	#2 or #3 or #6 or #9	28560
#11	Epilepsy or Epileptic Seizur* or Seizure Disorder* or epileptic or Epilepsies (Word variations have been searched)	6585
#12	Single Seizur* or Aura* (Word variations have been searched)	2674
#13	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2342
#14	#11 or #12 or #13	8381
#15	#10 and #14	511

ID	Kwerenda	Trafienia
#16	#1 and #15	30
#17	Carbamazepine (Word variations have been searched)	1961
#18	#17 and #15	66

7.3. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 13. Wykaz publikacji wykluczonych - karbamazepina

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Cowie, C. J. A. 2014. Peritumoral epilepsy: Relating form and function for surgical success. <i>Epilepsy and Behavior</i> 38:September	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury
Elazzazy S.Wilby. 2015. Determination of predictive factors associated with poor seizure control in cancer patients. <i>Clinical Therapeutics Conference</i> :e28	Dostępny jedynie abstrakt. Nie oceniano skuteczności karbamazepiny we ocenianych wskazaniach.
Halbsgut, L. R., E. Fahim, K. Kapoor, H. Hong, and L. K. Friedman. 2013. Certain secondary antiepileptic drugs can rescue hippocampal injury following a critical growth period despite poor anticonvulsant activity and cognitive deficits. <i>Epilepsy Behav.</i> 29:466-477	Nie oceniano skuteczności karbamazepiny we ocenianych wskazaniach.
McNamara, P. H. T. 2013. Focal seizures secondary to cortical dysplasia associated with isolated oral morphea and odontogenic carcinoma. <i>Seizure</i> 22:159-161.	Brak wyników karbamazepiny we wnioskowanych wskazaniach.
Perucca, E. 2013. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. <i>Epilepsia</i> 54:97-104.	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury.
Raizer, J. J. D. 2015. Managing Disease and Therapy-Related Complications in Patients with Central Nervous System Tumors. <i>Current Treatment Options in Oncology</i> 16:no	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury
Toledo, M. S.-E. 2015. Prognostic implications of epilepsy in glioblastomas. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> 139:01	Nie oceniano skuteczności karbamazepiny we ocenianych wskazaniach. Oceniano czynniki prognostyczne.
Weston, J., J. Greenhalgh, and A. G. Marson. 2015. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Do przeglądu nie włączono badań dotyczących skuteczności karbamazepiny we ocenianych wskazaniach.
Gefroh-Grimes HA1, Gidal BE2. Antiepileptic drugs in patients with malignant brain tumor: beyond seizures and pharmacokinetics. <i>Acta Neurol Scand.</i> 2016 Jan;133(1):4-16.	Artykuł typu review. Niesystematyczny przegląd literatury.

Tabela 14. Wykaz publikacji wykluczonych - lamotrygina

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Chhetri, S. K. M. 2014. Seizure-induced MRI changes mimicking metastatic brain disease. <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> 21:869-872	Nie oceniano skuteczności lamotryginy w ocenianych wskazaniach.
Elazzazy S.Wilby. 2015. Determination of predictive factors associated with poor seizure control in cancer patients. <i>Clinical Therapeutics Conference</i> :e28	Dostępny jedynie abstrakt. Nie oceniano skuteczności lamotryginy we ocenianych wskazaniach.
Cowie, C. J. A. 2014. Peritumoral epilepsy: Relating form and function for surgical success. <i>Epilepsy and Behavior</i> 38:September	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury
Perucca, E. 2013. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. <i>Epilepsia</i> 54:97-104.	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury.
Raizer, J. J. D. 2015. Managing Disease and Therapy-Related Complications in Patients with Central Nervous System Tumors. <i>Current Treatment Options in Oncology</i> 16:no	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury
Tradounsky, G. 2013. Seizures in palliative care. <i>Canadian Family Physician</i> 59:951-955+e401	Artykuł poglądowy. Niesystematyczny przegląd literatury.
Sharma, M., T. Singh, and A. Mathew. 2015. Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia. Do przeglądu nie włączono badań dotyczących skuteczności lamotryginy we wnioskowanych wskazaniach.
Tan, H. J., J. Singh, R. Gupta, and G. C. de. 2014. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia. Do przeglądu nie włączono badań dotyczących skuteczności lamotryginy we wnioskowanych wskazaniach.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Wiffen, P. J., S. Derry, R. A. Moore, and E. A. Kalso. 2014. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia. Do przeglądu nie włączono badań dotyczących skuteczności lamotryginy we wnioskowanych wskazaniach.