



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

Lakozamid (Vimpat) **w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**

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: BOR.434.20.2016

Data ukończenia: lipiec 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNS	Canadian Neurological Society
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
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

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Technologia oceniania	5
2.1.1. Informacje podstawowe	5
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	6
2.2. Problem zdrowotny	8
2.2.1. Padaczka	8
2.3. Technologie alternatywne	10
2.4. Opinie eksperckie	10
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	14
3. Analiza kliniczna	14
3.1. Metodologia analizy klinicznej	14
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL	26
3.1. Ograniczenia	28
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	28
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	29
5. Kluczowe informacje i wnioski	31
6. Źródła	34
7. Załączniki	35
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	35
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	37
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji	40
7.4. Protokół NICE do oceny włączonych badań prospektywnych, jednoramiennych	40

1. Informacje o zleceniu

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

2016-07-01

PLA.4604.57.2016.5.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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną lakozamid:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
lakozamid	Doustna (tabletki powlekane, syrop)	terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej

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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **lakozamid**, 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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Lakozamid	Vimpat, tabl. powl., 50 mg	14 szt.	5909990662555
	Vimpat, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	5909990662593
	Vimpat, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	5909990662623
	Vimpat, tabl. powl., 200 mg	56 szt.	5909990662661
	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Lakozamid	Vimpat, tabl. powl., 50 mg	UCB Pharma SA Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
	Vimpat, tabl. powl., 100 mg	
	Vimpat, tabl. powl., 150 mg	
	Vimpat, tabl. powl., 200 mg	
	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	

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 1.07.2016 r. pismem znak PLA.4604.57.2016.5.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniu pozarejestacyjnym:

– terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej

Dodatkowe informacje:

Lakozamid (Vimpat®) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Natomiast lakozamid oceniano w Agencji w następujących wskazaniach:

1. 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. Data ukończenia: 15 listopada 2013 r.
2. Vimpat® (lakozamid). Leczenie padaczki w III rzucie. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport Nr: AOTM-OT-433-15. Warszawa, styczeń 2012
3. Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. Brak materiałów analitycznych.

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich oraz do eksperta z dziedziny neurologii i epileptologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 1 opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie.

Ze względu na fakt, że lakozamid nie jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu nie wystąpiono z prośbą do płatnika publicznego o udostępnienie danych dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną lakozamid.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktów zawierających substancję czynną lakozamid.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – lakozamid (Vimpat) (ChPL VIMPAT: tabletki 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg; syrop 10 mg/ml).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	lakozamid
Kod ATC	N03AX18
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane, syrop
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Substancja czynna, lakozamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid) jest aminokwasem funkcjonalizowanym.

Kategoria		Opis
		Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został w pełni poznany. Badania elektrofizjologiczne in vitro wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych.
Zarejestrowane wskazania do stosowania		Vimpat jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży (w wieku od 16 do 18 lat) z padaczką.
Dawkowanie	Tabletki powlekane	<p>Lakozamid musi być przyjmowany dwa razy na dobę (zazwyczaj raz rano i raz wieczorem). Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Leczenie lakozamidem można także rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 200 mg, a następnie po około 12 godzinach podać dawkę podtrzymującą 100 mg dwa razy na dobę (200 mg/dobę). Dawkę nasycającą można zastosować, jeśli lekarz stwierdzi, że możliwe jest szybkie uzyskanie stężenia stacjonarnego lakozamidu w osoczu i osiągnięcie efektu terapeutycznego. Dawka nasycająca powinna być podana pod kontrolą lekarza z uwzględnieniem zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Podawanie dawki nasycającej nie było badane w stanach ostrych, takich jak stan padaczkowy.</p> <p>W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawka podtrzymująca może być następnie co tydzień zwiększana o 50 mg dwa razy na dobę, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę). Lakozamid może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p> <p>Zgodnie z obecną praktyką kliniczną, w razie konieczności przerywania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie lakozamidu (np.: zmniejszając dawkę dobową o 200 mg/ tydzień).</p> <p>Specjalne grupy pacjentów</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).</u> Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku. Doświadczenie ze stosowaniem lakozamidu u pacjentów w podeszłym wieku z padaczką jest ograniczone. U osób starszych należy wziąć pod uwagę związane z wiekiem zmniejszenie klirensu nerkowego przy jednoczesnym zwiększeniu wartości AUC (patrz „Zaburzenia czynności nerek” poniżej oraz punkt 5.2).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek.</u> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego dostosowywania dawki (>200 mg/ dobę).</p> <p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, zaleca się stosowanie maksymalnej dawki podtrzymującej 250 mg/dobę. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki.</p> <p>Jeśli zalecana jest dawka nasycająca, po podaniu dawki inicjującej 100 mg przez pierwszy tydzień, należy kontynuować leczenie, podając 50 mg dwa razy na dobę. U pacjentów hemodializowanych zaleca się podawanie dodatkowo do 50% podzielonej dawki dobowej bezpośrednio po zakończeniu hemodializy.</p> <p>Leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinno przebiegać z zachowaniem ostrożności ze względu na niewiele doświadczenie kliniczne i kumulację metabolitu (o nieznanym działaniu farmakologicznym).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby.</u> Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ustalanie dawki u tych pacjentów powinno być wprowadzone ostrożnie ze względu na możliwe współistnienie zaburzeń czynności nerek. Można rozważyć podanie dawki nasycającej 200 mg, jednak należy zachować ostrożność podczas późniejszego ustalania dawki (>200 mg/ dobę).</p> <p>Nie badano farmakokinetyki lakozamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież.</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku poniżej 16 lat. Nie ma dostępnych danych.</p>
	Syrop	Dawkowanie i specjalne grupy pacjentów: patrz tabletki (powyżej).

2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości nie wydawała opinii odnośnie objęcia finansowaniem substancji czynnej: lakozamid w przedmiotowym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Natomiast substancja czynna lakozamid była dotychczas przedmiotem oceny Agencji w zakresie wskazania rejestracyjnego: 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. Treści opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dotyczące wskazania rejestracyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze opinie RK/RP i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące stosowania substancji czynnej lakozamid w wskazaniach wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Treść
Zlecenie nr 259/2013	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 246/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Vimpat (lakozamid) kod EAN 5909990662555 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</p> <p>(identyczne stanowiska dla EAN: 5909990662593, 5909990662623, 5909990662661, 5909990935505)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vimpat (lakozamid) kod EAN 5909990662555 we wskazaniu <u>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</u>.</p> <p>(...)</p> <p><u>Uzasadnienie.</u> Lakozamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej inaktywacji kanałów sodowych oraz na modulacji białka CRMP-2 (pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę). Proponowane wskazanie obejmuje zastosowanie tego środka w terapii dodanej, u pacjentów z padaczką, po niepowodzeniu terapii prowadzonej przy pomocy co najmniej 2 innych leków.</p> <p>Należy zauważyć, że dowody świadczące o skuteczności lakozamidu w proponowanym wskazaniu nie są zbyt liczne. W dwóch badaniach klinicznych wysokiej jakości (Ben-Menachem 2007; Halasz 2009) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi lakozamidu podawanego w dawce 200 mg/dobę (typowej dawce podtrzymującej zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego) nad placebo, pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego tzn: odsetka osób z redukcją częstości napadów o ponad 50%. W trzecim badaniu ujętym w przekazanej analizie (Chung, 2009) lakozamid w dawce 200 mg/dobę w ogóle nie był stosowany. Co więcej, nie są dostępne wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, bezpośrednio porównujących lakozamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zalecanymi w dalszych liniach leczenia, stąd też brak jest oczywistych dowodów świadczących o jego równoważnej lub wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do innych leków. Pewien niepokój budzą też doniesienia związane z negatywnym wpływem lakozamidu na układ bódźco-przewodzący.</p> <p>Niemniej jednak, skuteczność lakozamidu potwierdzono dla dawek 400 i 600 mg/dobę, z których to dawka 400 mg jest maksymalną dopuszczalną dawką dobową zawartą w charakterystyce produktu leczniczego i jak należy przypuszczać optymalną dawką u chorych z padaczką oporną na leczenie. Ponadto, we wnioskowanym wskazaniu refundowana jest retygabina, lek o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie (co wynika z analiz pośrednich). Także według opublikowanych wytycznych opublikowanych przez NICE zastosowanie lakozamidu w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów jest uzasadnione.</p> <p>Zdaniem Rady, w związku z potencjalnie wysokimi obciążeniami budżetowymi związanymi z refundacją lakozamidu, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.</p>
<p>Rekomendacja nr 167/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Vimpat (lakozamid), 50 mg x 14 tabl. powł., Vimpat (lakozamid), 100 mg x 56 tabl. powł., Vimpat (lakozamid), 150 mg x 56 tabl. powł., Vimpat (lakozamid), 200 mg x 56 tabl. powł., Vimpat (lakozamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, 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</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vimpat (lakozamid), 50 mg x 14 tabl. powł., kod 5909990662555, - Vimpat (lakozamid), 100 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662593, - Vimpat (lakozamid), 150 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662623, - Vimpat (lakozamid), 200 mg x 56 tabl. powł., kod 5909990662661, - Vimpat (lakozamid), 10 mg/ml, butelka 200 ml syrop, kod 5909990935505, <p>we wskazaniu: <u>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</u>, w ramach (...).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji.</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność lakozamidu w dawkach 400 i 600 mg/dobę. Włączenie leku do refundacji we wnioskowanym wskazaniu znacząco poszerzy panel opcji terapeutycznych dla pacjentów z padaczką oporną na leczenie, ponieważ aktualnie jedyną interwencją finansowaną ze środków publicznych w omawianym wskazaniu, ale u pacjentów powyżej 18 roku życia, jest retygabina. Międzynarodowe towarzystwa naukowe i agencje oceny technologii medycznych (m.in. NICE) rekomendują zastosowanie lakozamidu między innymi w proponowanym wskazaniu w wymienionej populacji pacjentów. Także polscy eksperci kliniczni opowiedzieli się za finansowaniem leku ze środków publicznych.</p>
Zlecenie 94/2011	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: <u>leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego</u>, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat.</p> <p><u>Uzasadnienie.</u> Padaczka lekooporna jest poważnym i nierzadkim problemem klinicznym. Odrębny mechanizm działania lakozamidu (pomimo że niedokładnie poznany) jest szansą dla tej grupy chorych, która nie odpowiada na dostępne leczenie. Ponieważ przyczyny lekooporności nie są do końca wyjaśnione, u niektórych pacjentów stosowanie lakozamidu może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Treść
	Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat.
Inne zlecenia	
Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	<p>Rekomendacja. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) <u>w leczeniu padaczki lekoopornej</u>, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji. Lakozamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznanym mechanizmie działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakozamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Padaczka

ICD-10: G40

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

Epidemiologia

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

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

Etiologia i patogeneza

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

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

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem **pierwotnie uogólnionych**; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych

padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. **ognisko padaczkowe**. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem **częściowych**, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych [Szczeklik 2013].

Obraz kliniczny

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

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

Diagnostyka

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

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

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

Leczenie i cele leczenia

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

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

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

W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii jednym lekiem z grupy I rzutu wskazane jest, aby wypróbować lek alternatywny z tej samej grupy w monoterapii lub jako terapię dodaną. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie innych leków, do których zalicza się gabapentynę, topiramát lub klobazam. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid [Rejda 2011].

Przebieg naturalny i rokowanie

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

2.3. Technologie alternatywne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu, na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej, znajdują się inne leki przeciwpadaczkowe:

- leki podstawowe stosowane w leczeniu napadów ogniskowych u dzieci, młodzieży i dorosłych: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina lub kwas walproinowy;
- leki stosowane w przypadku, jeżeli leczenie wspomagające napadów ogniskowych jest nieskuteczne lub nietolerowane: eslikarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatrynę lub zonisamid.

2.4. Opinie eksperckie

Do dnia przekazania opracowania otrzymano 1 opinię ekspercką spośród próśb wysłanych do ekspertów.

Poniżej przedstawiono opinię ekspercką dotyczącą zasadności finansowania substancji czynnej lakozamid z środków publicznych w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnej: lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Istnieje grupa dzieci i młodzieży chorych na padaczkę, które mimo stosowania dostępnych leków przeciwpadaczkowych nadal cierpią z powodu utrzymujących się napadów. W tej populacji szczególnie ważną jest odpowiednio dobrana, skuteczna terapia, gdyż utrzymujące się napady mogą upośledzać rozwój psychosomatyczny dziecka i jego funkcjonowanie w grupie rówieśników. Nieskutecznie leczone dzieci są dużym obciążeniem dla rodziny, a w przyszłości staną się niepełnosprawnymi obywatelami wymagającymi opieki Państwa.	-	Celem leczenia padaczki jest całkowite wyeliminowanie napadów za pomocą leków przeciwpadaczkowych indywidualnie dobranych dla każdego pacjenta. Są korzystne doświadczenia w stosowaniu tego leku w opisanych obok wskazaniach

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej: lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Liczba leków przeciwpadaczkowych, w takim zastosowaniu zarejestrowanych i refundowanych, zwłaszcza u pacjentów poniżej 16 roku życia jest w Polsce ograniczona, niejednokrotnie występują dodatkowe restrykcje. W grupie pacjentów (w wieku od 4 do 15 lat) przyjmujących lakozamid wskaźnik kontynuacji leczenia w okresie do 12 miesięcy wynosił 78% (n=59) (Verrotti et al., Seizure; 2014;22;210-216). Taki wyn k dowodzi wysokiej skuteczności oraz dobrej tolerancji leku. Odsetki pacjentów pediatrycznych, u których po podaniu Lacozamidu uzyskiwano ustąpienie napadów i >50% redukcję napadów są duże 6,7-44,3% i 35- 84,8% odpowiednio). Z reguły są to pacjenci u których wyniki leczenia są nie satysfakcjonujące pomimo zastosowania co najmniej trzech prób terapii dodanej [Pasha et al.; Pediatric Neurology, 2014,51: 509-514]	Aktualne doświadczenia z lakozamidem wskazują, że występujące działania niepożądane mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i rzadko prowadzą do przerwania terapii. W badaniach obejmujących duże grupy pacjentów od 3,8 do 8,4% pacjentów przerywało leczenie ze względu na działania niepożądane (Pasha et al., Pediatric Neurology; 2014;51;509-514, Verrotti et al., Seizure; 2014;22;210-216). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>5% pacjentów) należały: ból głowy, wymioty, dyspepsja, pobudzenie (Verrotti et al., Seizure; 2014;22;210-216)

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania substancji czynnej: lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Relacje te wynikają z przedstawionych powyżej danych dotyczących skuteczności i działań niepożądanych. Dodatkowo w wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym porównującym skuteczność terapii dodanej lakozamidem w populacjach pacjentów z padaczką <16 lat i ≥16 lat wykazano, że lakozamid w podobnym stopniu redukuje częstość napadów w obu grupach pacjentów (≥50% redukcja częstości napadów po 12 miesiącach leczenia: 47,4% w grupie <16 lat vs. 39,0% w grupie ≥16 lat, p = 0,4). U 30,5% pacjentów <16 lat i 28,8% pacjentów ≥16 lat wystąpiło działanie niepożądane, p = 1.

Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące ewentualnych dodatkowych uwag dotyczących stosowania substancji czynnej: lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Dodatkowe uwagi
Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	<ol style="list-style-type: none"> Lakozamid jest lekiem o korzystnym profilu farmakokinetycznym, niskim potencjale do wchodzenia w interakcje z innymi lekami oraz wysokim współczynnikiem tolerancji. Lakozamid jest dostępny w Polsce w formie tabletek, syropu oraz formy dożylniej. Postaci leku można zamieniać w razie potrzeby bez konieczności dostosowywania dawki. Forma syropu jest przydatna zwłaszcza w populacji dziecięcej. Istnieje szereg doniesień z których wynika, że lakozamid nie upośledza funkcji poznawczych człowieka, co ma szczególne znaczenie w populacji dzieci i młodzieży, u których mózg jest w trakcie rozwoju.

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych do analizy włączono 5 opracowań dotyczących leczenia padaczki (ILEA 2016, CCSO 2015, SSN 2013, NICE 2012, WHO 2011) oraz 4 opracowania dotyczące stanu padaczkowego (AES 2016, NSW 2016, SAPPG 2015, ITAE 2013), opublikowane od 2011 r.

Najnowsze wytyczne Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILEA 2016) nie wymieniają lakozamidu jako opcji leczenia napadów ogniskowych u dzieci. Brytyjskie wytyczne kliniczne NCGC/NICE 2012 wskazują na zastosowanie lakozamidu w leczeniu napadów ogniskowych w przypadku, gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana, w ramach leczenia wysokospecjalistycznego (rekomendacje dotyczą terapii dzieci, młodzieży i dorosłych).

Lakozamid doustny nie jest wskazany w najnowszych wytycznych (AES 2016, SAPPG 2015, ITAE 2013, NSW 2016) jako opcja leczenia stanu padaczkowego z napadami drgawkowymi. Wytyczne American Epilepsy Society 2016 wymieniają lakozamid wśród leków przeciwdrgawkowych, dla których występuje konieczność prowadzenia dalszych badań w celu określenia ich efektywności w leczeniu stanu padaczkowego.

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania lakozamidu dotyczących przedmiotowego wskazania pozarejestacyjnego.

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja																																								
Zalecenia dotyczące leczenia padaczki																																									
<p>ILEA 2016 International League Against Epilepsy</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia napadów padaczkowych <u>u dzieci</u></p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki</p>	<p><u>Leczenie napadów ogniskowych</u> Lakozamid nie jest wymieniany jako opcja leczenia napadów ogniskowych u dzieci. Zlecaną interwencję w leczeniu wspomagającym stanowi lewetyracetam (silna rekomendacja). Szczegóły przedstawia poniższa tabela:</p> <p>Tabela 1. Podsumowanie rekomendacji w zakresie leczenia napadów ogniskowych.</p> <table border="1" data-bbox="416 831 1460 1227"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna</th> <th>Skuteczność</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Leczenie napadów ogniskowych</td> </tr> <tr> <td>Lewetyracetam</td> <td>Udowodniona skuteczność</td> <td>Silna</td> <td>A*</td> </tr> <tr> <td>Topiramát</td> <td>Brak skuteczności</td> <td>Silna</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Lamotrygina</td> <td>Brak skuteczności</td> <td>Silna</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Gabapentyna</td> <td>Brak skuteczności</td> <td>Silna</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Okskarbazepina</td> <td>Brak skuteczności</td> <td>Silna</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Felbamát</td> <td>Brak danych</td> <td>–</td> <td>U**</td> </tr> <tr> <td>Tiagabina</td> <td>Brak danych</td> <td>–</td> <td>U</td> </tr> <tr> <td>Zonisamid</td> <td>Brak danych</td> <td>–</td> <td>U</td> </tr> </tbody> </table> <p>*A – potwierdzona skuteczność lub nieskuteczność danej metody leczenia na podstawie dowodów wysokiej jakości; **U – brak dostatecznie wiarygodnych danych do oceny skuteczności leczenia (dane niewystarczające lub sprzeczne);</p>	Substancja czynna	Skuteczność	Siła rekomendacji	Poziom rekomendacji	Leczenie napadów ogniskowych				Lewetyracetam	Udowodniona skuteczność	Silna	A*	Topiramát	Brak skuteczności	Silna	A	Lamotrygina	Brak skuteczności	Silna	A	Gabapentyna	Brak skuteczności	Silna	A	Okskarbazepina	Brak skuteczności	Silna	A	Felbamát	Brak danych	–	U**	Tiagabina	Brak danych	–	U	Zonisamid	Brak danych	–	U
Substancja czynna	Skuteczność	Siła rekomendacji	Poziom rekomendacji																																						
Leczenie napadów ogniskowych																																									
Lewetyracetam	Udowodniona skuteczność	Silna	A*																																						
Topiramát	Brak skuteczności	Silna	A																																						
Lamotrygina	Brak skuteczności	Silna	A																																						
Gabapentyna	Brak skuteczności	Silna	A																																						
Okskarbazepina	Brak skuteczności	Silna	A																																						
Felbamát	Brak danych	–	U**																																						
Tiagabina	Brak danych	–	U																																						
Zonisamid	Brak danych	–	U																																						
<p>CCSO 2015 Critical Care Services Ontario</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia padaczki <u>u dzieci i dorosłych</u></p> <p>Wytyczne oparte o analizę ekspercką wytycznych międzynarodowych</p>	<p>Lakozamid nie jest wymieniany jako opcja leczenia napadów ogniskowych u dzieci.</p> <p>Jako terapie zalecane wskazuje się: okskarbazepinę, karbamazepinę, kwas walproinowy, topiramát, klobazam i fenobarbital.</p> <p>Uwaga: Nie określono siły rekomendacji.</p>																																								
<p>SSN 2013* Spanish Society of Neurology's</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia epilepsji</p> <p>Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p>*Wytyczne dostępne w języku hiszpańskim od 2013 r., publikacja w języku angielskim z 2016 r.</p>	<p>Lakozamid doustny nie jest wymieniany jako opcja leczenia napadów padaczkowych i padaczki. Lakozamid (dożylny) wymieniany jest zaleceniach dotyczących leczenia stanu padaczkowego po niepowodzeniu terapii pierwszoliniowej (II linia leczenia). Leczenie drgawkowego stanu padaczkowego: - leki pierwszego rzutu stanowią benzodiazepiny (siła rekomendacji A*) - w przypadku brak skuteczności benzodiazepin zalecane jest zastosowanie dożylny fenytoiny oraz fenobarbitalu (siła rekomendacji A*) - jeżeli istnieją przeciwwskazania do leczenia fenytoiną – zalecane jest dożylny podanie walproinianu lub lewetyracetamu (siła rekomendacji B**) - walproinian, lewetyracetam lub <u>lakozamid</u> dożylny może być stosowany w leczeniu drgawkowego stanu padaczkowego, jeżeli istnieją przeciwwskazania do leczenia fenytoiną, jako alternatywna opcja względem fenobarbitalu lub leczeniu stanu padaczkowego opornego na leczenie (siła rekomendacji C).</p> <p>Uwaga: wytyczne nie precyzują zaleceń dotyczących terapii pacjentów pediatrycznych. * potwierdzona skuteczność lub nieskuteczność danej metody leczenia</p>																																								

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
	<p>** prawdopodobna skuteczność lub nieskuteczność danej metody leczenia *** możliwa skuteczność lub nieskuteczność danej metody leczenia</p>
<p>NICE 2012 (ostatnia aktualizacja w 2016 r.) National Institute of Health and Clinical Excellence Wytyczne dotyczące leczenia diagnostyki i leczenia padaczki u <u>dzieci i dorosłych</u> Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczne wskazują na możliwe zastosowanie lakozamidu w leczeniu napadów ogniskowych w przypadku, gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana, w ramach leczenia wysokospecjalistycznego (leczenie III rzutu).</p> <p><u>Leczenie napadów ogniskowych u dzieci, młodzieży i dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - I rzut leczenia: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, kwas walproinowy <p>W leczeniu I rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki zalecają stosowanie karbamazepiny lub lamotryginy. Lewetyracetam nie jest rekomendowany ze względu na wysokie koszty leczenia. Stosowanie lewetyracetamu, okskarbazepiny lub kwasu walproinowego jest wskazane, jeśli karbamazepina lub lamotrygina okażą się nieskuteczne lub nietolerowane. Jeśli pierwszy zastosowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny, należy zaproponować jeden z 5 wymienionych leków jako leczenie alternatywne.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia wspomagającego należy rozważyć w przypadku, gdy leczenie drugim lekiem przeciwpadaczkowym jest nieskuteczne.</p> <p><u>Leczenie wspomagające napadów ogniskowych u dzieci, młodzieży i dorosłych opornych na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - W terapii wspomagającej padaczki lekoopornej zaleca się stosowanie karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, kwasu walproinowego lub topiramatu, jeśli leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. - W przypadku gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana należy rozważyć skierowanie na wyskospecjalistyczne leczenie padaczki (tertiary epilepsy specialist). <u>Jako leki przeciwpadaczkowe, których stosowanie można rozważyć w ramach leczenia wyskospecjalistycznego (referral to tertiary care) wskazuje się: eslikarbazepinę, lakozamid, fenobarbital, fenytoinę, pregabalinę, tiagabinę, wigabatrynę lub zonisamid</u>
<p>WHO 2011 World Health Organization Wytyczne dotyczące leczenia drgawek u <u>noworodków</u> Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki</p>	<p>Lakozamid nie został ujęty w zaleceniach.</p> <p>Interwencją zalecaną w pierwszej linii leczenia drgawek u noworodków jest fenobarbital (silna rekomendacja, dowody, niskiej jakości). W drugiej linii leczenia, w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie na maksymalną bezpieczną dawką fenobarbitalu można stosować leczenie benzodiazepiną, fenytoiną lub lidokainą. Przy stosowaniu fenytoiny lub lidokainy wymagana jest kontrola funkcji serca za pomocą odpowiedniego sprzętu (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>
Leczenie stanu padaczkowego	
<p>AES 2016 American Epilepsy Society Wytyczne dotyczące leczenia stanu padaczkowego z napadami drgawkowymi u <u>dzieci i dorosłych</u> Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki</p>	<p>Lakozamid nie jest wymieniany jako opcja leczenia stanu padaczkowego z uogólnionymi napadami drgawkowymi. Lakozamid (stosowany dożylnie) został wymieniony wśród leków przeciwdrgawkowych, dla których występuje konieczność prowadzenia dalszych badań w celu określenia ich efektywności w leczeniu stanu padaczkowego.</p> <p>Leki pierwszego rzutu stanowią benzodiazepiny: midazolam, lorazepam, diazepam (poziom rekomendacji A*). W przypadku brak skuteczności benzodiazepin możliwe jest dożylnie podanie fosfofentyoiny, lewetyracetamu lub kwasu walproinowego (poziom rekomendacji U**). Gdy powyższa terapia jest nieskuteczna można rozważyć zastosowanie fenobarbitalu.</p> <p>*A - potwierdzona skuteczność lub nieskuteczność danej metody leczenia na podstawie dowodów wysokiej jakości **U - brak dostatecznie wiarygodnych danych do oceny skuteczności leczenia (dane niewystarczające lub sprzeczne)</p>
<p>NSW 2016 New South Wales, Paediatric Epilepsy Network Wytyczne leczenia ostrych napadów padaczkowych u <u>niemowląt i dzieci</u> Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki</p>	<p>Lakozamid nie jest wymieniany jako opcja leczenia leczenia ostrych napadów padaczkowych u niemowląt i dzieci.</p> <p>W pierwszej linii leczenia zalecane jest podanie midazolamu. W dalszych liniach, w przypadku braku osiągnięcia kontroli z zastosowaniem benzodiazepin zalecane jest zastosowanie odpowiednio: fenytoiny, lewetyraceatamu, fenobarbitalu.</p> <p>Uwaga: Nie określono siły rekomendacji</p>
<p>SAPPG 2015 South Australian Paediatric Practice Guidelines</p>	<p>Lakozamid doustny nie jest wymieniany jako opcja leczenia ostrych drgawkowych stanów padaczkowych u dzieci.</p> <p>Leki pierwszego rzutu stanowią benzodiazepiny. W przypadku brak skuteczności benzodiazepin zalecane jest zastosowanie dożylnie fenytoiny oraz fenobarbitalu.</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Wytyczne dotyczące leczenia aktywnych napadów padaczkowych u <u>dzieci</u> Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki	Uwaga: Nie określono siły rekomendacji
ITAE 2013 Italian League Against Epilepsy Commission Leczenie stanów padaczkowych u <u>dzieci</u> . Wytyczne oparte o przegląd literatury oraz konsensus ekspercki	Lakozamid doustny nie jest wymieniany jako opcja leczenia stanu padaczkowego u dzieci. Lakozamid i lewetyracetam (<u>w podaniu dożylnym</u>) może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu drgawkowego stanu padaczkowego w szczególności gdy występuje lekooporność lub przeciwwskazania do zastosowania innych leków przeciwpadaczkowych (poziom rekomendacji 4C – zalecenia oparte o opinie eksperckie).

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej: lakozamid w ocenianym wskazaniu.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Cochrane Library oraz Embase (6.07.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. 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.

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, serie przypadków i opisy przypadków.

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. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

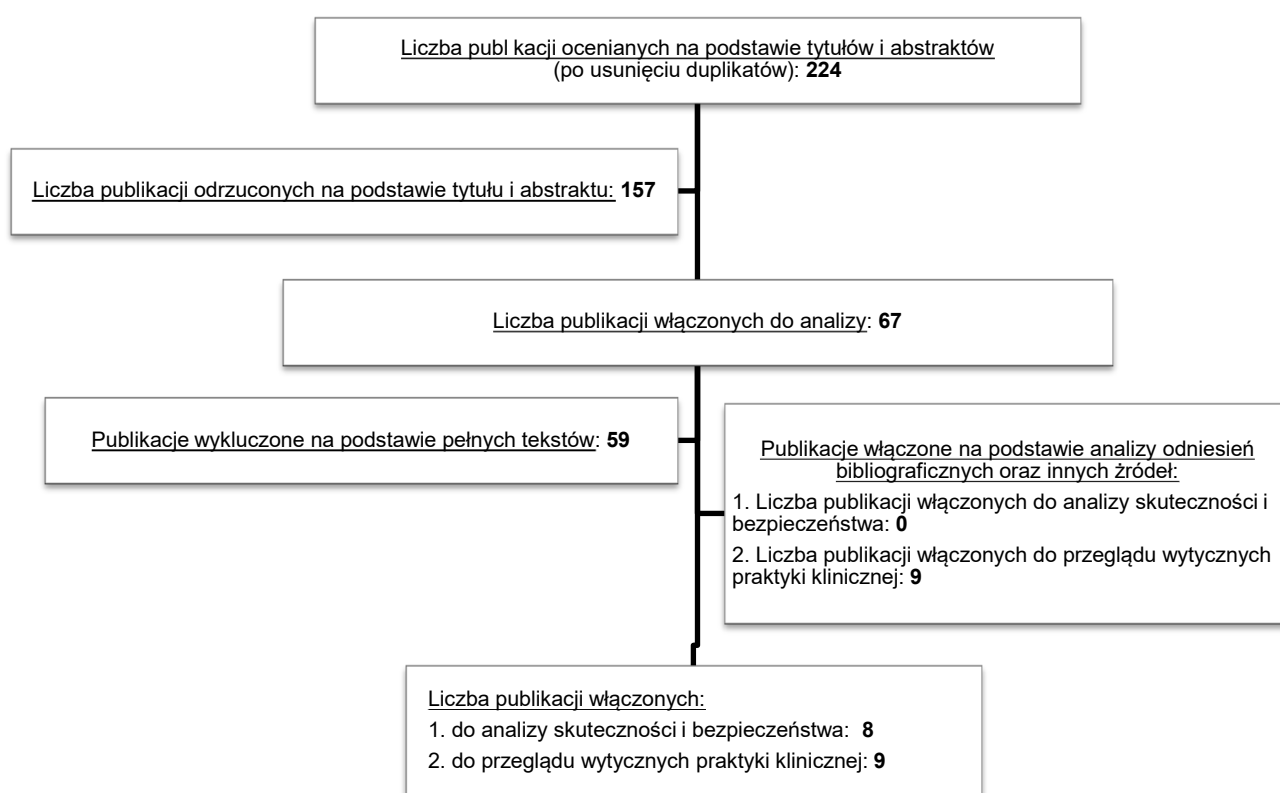
Tabela 9. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci poniżej 16 lat z padaczką ogniskową	–
<u>Interwencje</u> : lakozamid (podanie doustne)	Udział pacjentów otrzymujących lakozamid: >50% pacjentów w kohorcie. Udział pacjentów pediatrycznych: ≥50% pacjentów w kohorcie.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośredniego porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> :	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie

Opis	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> - 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.	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.	-

Przeprowadzone kwerendy wyszukiwania, publikacje włączone, a także publikacje wykluczone oraz przyczyny wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnym. Nie odnaleziono również badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 8 prospektywnych, otwartych badań bez grupy kontrolnej odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego (Pasha: Pasha 2015, Pasha 2014a, Pasha 2014b, Grosso 2014, Verrotti 2013, Casas-Fernandez 2012, Rastogi 2012, Gavatha 2011).

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu (jakość badań w skali NICE w załączniku 7.4).

Tabela 10. Charakterystyka badań prospektywnych włączonych do przeglądu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
<p>Pasha</p> <p><i>Publikacje:</i> Pasha 2015 Pasha 2014a Pasha 2014b</p> <p><i>Źródła finansowania:</i> nie podano</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie podano</p>	<p><u>Cel badania:</u> - ocena skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu u dzieci z padaczką częściową lekooporną - wpływ na zachowanie</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, jednoośrodkowe, otwarte, jednoramienne</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Indie</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 30 miesięcy (listopad 2011 – maj 2014)</p> <p><u>Plan badania:</u> włączenie do badania, interwencja (3 miesiące, w tym: faza wstępna (1 tydz.), faza podtrzymująca (pozostały czas)), wizyty kontrolne (2x w 1-miesięcznych odstępach)</p>	<p><u>Interwencja:</u> - lakozamid - terapia dodana (wspomagająca)</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania:</u> - lakozamid stosowany jako terapia dodana do podstawowego schematu leczenia opartego na standardowych LPP - podanie doustne, tabletki - dawka początkowa: 25 mg (2x dzień, przez 1 tydz.) - dawka docelowa: 50 mg (2x dzień, przez pozostały czas trwania badania) - czas trwania interwencji: 3 miesiące</p> <p><u>Współpodawane LPP:</u> kwas walproinowy, klobazam, karbamazepina, okskاربazepina, lamotrygina, lewetyracetam, topiramata, fenytoina, zonisamid, fenobarbital, klonazepam, nitrazepam</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 5–15 lat - występowanie niekontrolowanych napadów ogniskowych trwających co najmniej 3 miesiące, nawet po zastosowaniu 1–4 LPP - występowanie napadów ogniskowych trwających co najmniej 3 miesiące lub napadów niekontrolowanych po zastosowaniu co najmniej 2 LPP (kolejno lub w terapii skojarzonej)</p> <p>- min. 2 napady w okresie 1 miesiąca poprzedzającego włączenie do badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - zdiagnozowane zaburzenia przemiany materii i zaburzenia ogólnoustrojowe - zdiagnozowane napady rzekomo-padaczkowe - zdiagnozowane postępujące zaburzenia neurologiczne - wiek: <5 i >15 lat - słabe stosowanie się do zaleceń lekarskich - pacjenci, którzy odmówili zgody na uczestnictwo w badaniu - pacjenci, którzy stosowali lakozamid w okresie 1 miesiąca poprzedzającego badanie</p>	<p><u>Populacja:</u> - dzieci z padaczką częściową lekooporną - n=79 włączonych do badania i spełniających kryteria włączenia i wykluczenia - średni wiek (±SD): 8,84±3,09 lat; zakres: 5–15 lat. - średni wiek (±SD) wystąpienia napadów : chłopcy: 6,46±3,57 lat, dziewczynki: 6,38 ±3,39 lat - średnia masa ciała (±SD): 24,44±9,84 kg</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - częstość występowania napadów w ciągu 28 dni - odsetek chorych z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą - odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe - poprawa kliniczna w skali Connor's CBRS clinical index.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - tolerancja leku - zdarzenia niepożądane</p>	6/8
Grosso 2014	<p><u>Cel badania:</u> skuteczność i bezpieczeństwo lakozamidu u niemowląt i małych dzieci z</p>	<p><u>Interwencja:</u> - lakozamid</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <4 lat;</p>	<p><u>Populacja:</u> Niemowlęta i dzieci</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - odpowiedź na leczenie w</p>	7/8

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
<p><i>Źródła finansowania: nie podano</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano</i></p>	<p>padaczką ogniskową lekooporną</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Włochy</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> grudzień 2011 – czerwiec 2013</p>	<p>- terapia dodana (wspomagająca)</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania:</u></p> <p>- faza wstępna: dawka początkowa: 1–2 mg/kg m.c. (2x dziennie, w równych dawkach) i systematyczne podnoszenie dawki co tydzień do dawki docelowej;</p> <p>- faza podtrzymująca: 7–15,5 mg/kg/dzień</p> <p>- w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych wydłużano czas podnoszenia dawki bazując na danych klinicznych pacjenta</p> <p>- czas trwania interwencji: 3 miesiące.</p> <p><u>Współpodawane LPP:</u></p> <p>kwas walproinowy, topiramát, lewetyracetam, benzodiazepiny, karbamazepina, okskarbazepina, rufinamid, fenytoina.</p>	<p>- potwierdzona padaczka ogniskowa;</p> <p>- ≥4 napady w miesiącu w okresie 3 miesięcy poprzedzających podanie lakozamidu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci ze zdiagnozowanymi postępującymi zaburzeniami neurologicznymi</p>	<p>(<4 lat) z padaczką ogniskową lekooporną</p> <p>n=24</p> <p>średni wiek i SD: 2,7±1,1 lat (zakres: 1,9-3,9 lat)</p>	<p>porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie częstości występowania ich napadów oraz ich ciężkości przebiegu</p> <p>- klasyfikacja odpowiedzi na leczenie: całkowite zaprzestanie (100% kontrola napadów), bardzo dobra (spadek częstości napadów o 50–99%), minimalna (spadek częstości napadów o 21–50% i minimalna redukcja ciężkości napadów), pogorszenie (zwiększona częstość napadów do >50%)</p> <p>- odsetek pacjentów nadal przyjmujących lakozamid po 12 miesiącach</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- zdarzenia niepożądane</p> <p>- parametry laboratoryjne określające czynności wątroby, nerek oraz hematologiczne</p>	
<p>Verrotti 2013</p> <p><i>Źródła finansowania: nie podano</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak</i></p>	<p><u>Cel badania:</u> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w populacji mieszanej: dzieci i dorośli</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Włochy, Niemcy</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> wrzesień 2010 – grudzień 2011</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>- lakozamid;</p> <p>- terapia dodana (wspomagająca);</p> <p>- Grupa A (dzieci <16 lat) vs. Grupa B (dorośli i młodzież ≥16 lat).</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania:</u></p> <p>- doustne, tabletki lub syrop</p> <p><u>Grupa A:</u></p> <p>- faza wstępna: 4 tygodnie, dawka początkowa 1 mg/kg/dzień</p> <p>- podnoszenie dawki o 1 mg/kg/dzień tygodniowo do</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- zdiagnozowane napady padaczkowe występujące od co najmniej 1 roku;</p> <p>- leczenie przynajmniej 2 LPP (równocześnie lub sekwencyjnie);</p> <p>- ≥2 napady padaczkowe średnio na 28 dni w okresie 12 tygodni poprzedzających badanie;</p> <p>- pacjenci otrzymujące ustabilizowane dawki 1–4 LPP, z lub bez stymulacji nerwu błędnego, w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <p>mieszana: dzieci i dorośli w wieku 4–40 lat z niekontrolowaną uogólnioną lub ogniskową padaczką.</p> <p>n=118 pacjentów:</p> <p>Grupa A – 59 dzieci w wieku <16 lat, off-label;</p> <p>Grupa B – 59 dorosłych i</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- liczba i udział pacjentów, u których osiągnięto kontrolę napadów (100% odpowiedzi)</p> <p>- liczba i udział pacjentów, u których uzyskano redukcję napadów ≥50% (50% odpowiedzi)</p> <p>- liczba i udział pacjentów, u których uzyskano redukcję napadów <50% (brak odpowiedzi)</p>	7/8

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
		<p>uzyskania dawki docelowej - faza podtrzymująca: dawka docelowa 3–12 mg/kg/dzień, 12 miesięcy;</p> <p><u>Grupa B:</u> - faza wstępna: 4 tygodnie, dawka początkowa 100 mg/dzień; - podnoszenie dawki o 50 mg/dzień tygodniowo do uzyskania dawki docelowej; - faza podtrzymująca: dawka docelowa 100–600 mg/dzień, 12 miesięcy;</p> <p>U pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia lub występował wzrost częstości napadów przerywano leczenie.</p> <p><u>Współpodawane LPP:</u> walproinian, lewetriacetam, karbamazepina, klobazam, topiramate, lamotrygina.</p> <p>Ocena punktów końcowych: podczas 3 wizyt kontrolnych: w 3., 6. i 12. miesiącu.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek <4 lat; - zaburzenia przemiany materii i zaburzenia ogólnoustrojowe - wcześniejsza słaba odpowiedź na leczenie (poor compliance) - pacjenci, którzy odmówili zgody na uczestnictwo w badaniu; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie stosują środków antykoncepcyjnych.</p>	młodzieży w wieku ≥16 lat	<p>- liczba i udział pacjentów, których uzyskano wzrost częstości napadów (pogorszenie)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane - liczba pacjentów wycofanych z badania;</p> <p><u>Status kliniczny:</u> - zmiany wartości parametrów laboratoryjnych (hematologiczne, czynność wątroby, czynność nerek, mocz, stężenie współpodawanych LLP w osoczu) - elektrokardio-gram i elektro-encefalogram; - parametry życiowe; - masa ciała; - badanie fizykalne i neurologiczne.</p>	
<p>Casas-Fernandez 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> prywatne przez Dr Carlos Casas-Fernandez</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w leczeniu wspomagającym</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, obserwacyjne, otwarte, jednoramienne, wieloosrodkowe</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Hiszpania</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 1 rok</p>	<p><u>Interwencja:</u> - lakozamid - terapia dodana (wspomagająca)</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania:</u> - podanie doustne, roztwór lub tabletki, pozajelitowo u 3 pacjentów - 2x dzień - faza wstępna – dawkowanie początkowe: 1–2 mg/kg/dzień (u 89,2% pacjentów);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoczęcie leczenia lakozamidem po niepowodzeniu leczenia innymi LPP (≥2 miesiące bez odpowiedzi klinicznej na uprzednio stosowane LPP); - wcześniejsze leczenie co najmniej 2 LPP; - przekonanie lekarza o korzyściach płynących dla pacjenta z leczenia lakozamidem; - wiek < 16 lat; - stwierdzona padaczka</p>	<p><u>Populacja:</u> - dzieci i młodzież (<16 lat)</p> <p>n=130</p> <p>Kategorie pacjentów: 1. całkowita kontrola napadów (grupa A); 2. spadek częstości napadów o >75% (grupa B);</p>	<p><u>Status kliniczny:</u> - wartości konwencjonalnych parametrów hematologicznych; - elektro-encefalogram.</p> <p><u>Skuteczność:</u> - odpowiedź na leczenie – różnica pomiędzy liczbą napadów padaczkowych w trakcie leczenia lakozamidem, a liczbą napadów padaczkowych</p>	7/8

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
brak		<p>- systematyczne podnoszenie dawki do dawki docelowej 6–9 mg/kg/dzień przez 4–6 tygodni;</p> <p>- faza podtrzymująca: leczenie trwało do 6 miesięcy, chyba że leczenie przerwano;</p> <p>- przerwanie leczenia następowało na skutek: zwiększenia częstości napadów, wystąpienia działań niepożądanych, na skutek których konieczne było wycofanie pacjenta z badania, brak poprawy klinicznej.</p> <p><u>Współpodawane LPP:</u></p> <p>- podczas badania utrzymywano podawanie LPP w ustabilizowanych dawkach;</p> <p>- jeżeli przed włączeniem do badania pacjent stosował LPP, to w trakcie badania otrzymywał te same leki.</p>	<p>lekooporna (wg kryteriów ILAES).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci z chorobami neurodegeneracyjnymi</p>	<p>3. spadek częstości napadów o >50% do 75% (grupa C);</p> <p>4. bez zmian częstości napadów (grupa D);</p> <p>5. wzrost częstości napadów (grupa E).</p>	<p>przed rozpoczęciem leczenia lakozamidem;</p> <p>- częstość napadów padaczkowych mierzono w 3-miesięcznym okresie przed włączeniem do badania i po 3 miesiącach leczenia lakozamidem.</p> <p>- liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lakozamidem po 3 miesiącach leczenia (spadek częstości napadów o >50%).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- zdarzenia niepożądane;</p> <p>- postawa wobec przemijających objawów początkowych;</p> <p>- zmiana dawki lakozamid lub LPP.</p> <p>- wycofanie z badania z powodu stosowania lakozamid.</p>	
<p>Rastogi 2012</p> <p><i>Źródła finansowania: nie podano</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Yu-Tze Ng – mówca z biurach UCB Pharma, Lundbeck, Cyberonics</i></p>	<p><u>Cel badania:</u></p> <p>- ocena skuteczności i bezpieczeństwa lakozamid u pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną mieszaną</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, jednoosódkowe, otwarte, jednoramienne</p> <p><u>Miejsce badania:</u> USA</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> czerwiec 2009 – nie określono</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>- lakozamid</p> <p>- terapia dodana (wspomagająca)</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania:</u></p> <p>- lakozamid stosowany jako terapia dodana do podstawowego schematu leczenia opartego na standardowych LPP</p> <p>- podanie doustne (nieokreślona forma podania)</p> <p>- dawka początkowa: nieokreślona w metodyce, indywidualne zestawienie w tabeli wyników poniżej</p> <p>- dawka docelowa: nieokreślona w metodyce, indywidualne zestawienie w tabeli wyników</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek: <17 lat</p> <p>- padaczka oporna na leczenie (leki, dieta ketogeniczna, stymulacja nerwu błędnego)</p> <p>- wymóg kontynuacji leczenia lakozamidem przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- nie sprecyzowano</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <p>- dzieci i młodzież</p> <p>- wiek: <17lat</p> <p>- n=21 włączonych do badania i spełniających kryteria włączenia</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>- liczba i odsetek chorych z >50% redukcją częstości napadów padaczkowych;</p> <p>- liczba i odsetek chorych, z >90% redukcją częstości napadów padaczkowych;</p> <p>- liczba pacjentów, u których nie wystąpiły zmiany częstości napadów padaczkowych.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- wycofanie z badania</p> <p>- zdarzenia niepożądane</p>	3/8

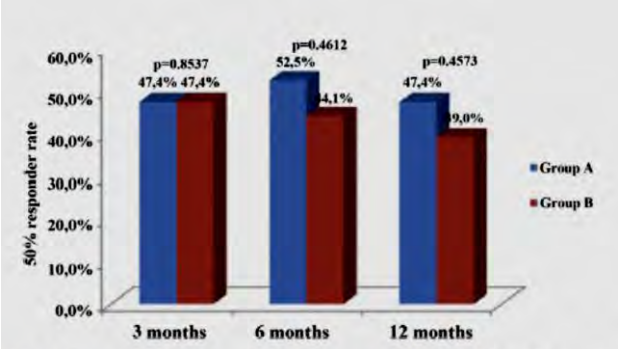
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
		poniżej - czas trwania interwencji: nieokreślony w metodyce				
<p>Gavatha 2011</p> <p><i>Źródła finansowania: nie podano</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano</i></p>	<p><u>Cel badania:</u> - ocena skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w podaniu doustnym jako leczenia wspomagającego u pacjentów pediatrycznych z lekooporną padaczką ogniskową</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, otwarte, jednoramienne</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Grecja</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie określono</p>	<p><u>Interwencja:</u> - lakozamid - terapia dodana (wspomagająca)</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania:</u> - podanie doustne (syrop lub tabletki) - 2x dziennie - dawka początkowa: 1 mg/kg/dzień, - podnoszenie do uzyskania dawki docelowej (3–12 tygodni), - dawka docelowa: 1,7–10 mg/kg/dzień (średnia: 6,34).</p> <p><u>Czas trwania interwencji:</u> ≥3 miesiące</p> <p><u>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa:</u> 2-krotnie w odstępie 12 miesięcy.</p> <p><u>Współpodawane LPP:</u> lewetyracetam, kwas walproinowy, topiramata, fenytoina, fenobarbital, pregabalina, lamotrygina, okskarbazepina, zonisamid, rufinamid</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - padaczka ogniskowa (częściowa) - lekooporność - aktualnie leczeni stałymi dawkami innych leków przeciwdrgawkowych - populacja pediatryczna</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie sprecyzowano</p>	<p>- dzieci i młodzież - wiek: 3–18 lat (średnia: 7 lat i 7 miesięcy)</p> <p>n=18</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - zmiana częstości występowania napadów: Całkowita kontrola napadów, >75% redukcja, >50% redukcja, 30-50% redukcja, <30% redukcja, bez zmian</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane - wycofanie z badania</p>	5/8

W poniższej tabeli zestawiono wyniki badań prospektywnych włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa lakozamidu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Tabela 11. Zestawienie wyników badań prospektywnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Badanie	Wyniki w zakresie skuteczności	Wyniki w zakresie bezpieczeństwa
<p>Pasha</p> <p><i>Publikacje:</i> Pasha 2015, Pasha 2014a, Pasha 2014b</p>	<p>Charakterystyka pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 76 z 79 włączonych do badania pacjentów ukończyło badanie. - 49 z 76 pacjentów (62,02%) kontynuowało przyjmowanie lakozamidu po zakończeniu badania. - średnia dawka lakozamidu wyniosła 4,1 mg/kg m.c. - klasyfikacja etiologiczna napadów u pacjentów: 18 – podłoże idiopatyczne lub genetyczne, 48 – podłoże strukturalne lub metaboliczne, 10 – podłoże kryptogeniczne lub nieznanne. <p>Ocena skuteczności lakozamidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskano istotnie statystyczny ($p < 0,001$, test rang Wilcoxon) spadek częstości występowania napadów padaczkowych (początek vs. koniec badania: $13,35 \pm 24,12$ vs. $4,53 \pm 13,23$ napadów). - uzyskano istotnie statystyczną ($p < 0,001$, ANOVA) poprawę kliniczną w zakresie zachowania mierzoną w skali Connor's CBRS clinical index (średnia i odchylenie standardowe: $48,04 \pm 10,57$ punktu (początek badania) vs. $19,27 \pm 8,03$ punktu (koniec badania) vs. $19,05 \pm 5,29$ punktu (wizyta kontrolna)) - odpowiedź na leczenie w grupie 76 pacjentów (nie podano IS): u 35 pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie napadów, u 32 pacjentów uzyskano $\geq 50\%$ spadek częstości występowania napadów padaczkowych, u 3 pacjentów stwierdzono 25–49% zmniejszenie częstości napadów, u 9 pacjentów odnotowano utrzymanie częstości napadów na dotychczasowym poziomie lub zwiększenie częstości napadów. - nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy etiologicznymi grupami pacjentów (test Kruskala-Wallis). 	<p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u 40 z 79 pacjentów odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych. - do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: nadpobudliwość (31,6%), ataksja (2,53%), senność (1,26%), bezsenność (2,53%), przyrost masy ciała (3,79%), nudności (2,53%), dyskomfort w jamie brzusznej (1,26%), zawroty głowy (1,26%), ból głowy (2,53%), wymioty (1,26%). - większość zdarzeń niepożądanych przedstawiała przebieg od łagodnego do umiarkowanego i pacjenci nie musieli z tego powodu przerywać leczenia. <p>Wycofanie z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 z 79 pacjentów wycofało się z badania ze względu na: niesatysfakcjonującą kontrolę napadów (1), występowanie zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej i fazy leczenia (2: agresywność, wymioty). <p>Tolerancja leku u 76 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u 2 pacjentów obserwowano zmniejszenie występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia lakozamidem - u 27 pacjentów nie obserwowano nowych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia lakozamidem - u 32 pacjentów stwierdzono po 1 nowym zdarzeniu niepożądany - u 11 pacjentów wystąpiło po 2–3 nowych zdarzeń niepożądanych - u 4 pacjentów wystąpiło więcej niż 3 nowe zdarzenia niepożądane.
<p>Grosso 2014</p>	<p>Współpodawane LPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia liczba podawanych LPP przed rozpoczęciem leczenia lakozamidem wynosiła 3 (zakres: 1–7); - mediana liczby podawanych LPP w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 2 (zakres: 1–4); <p>Ocena skuteczności lakozamidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U 10 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (spadek częstości napadów o $>50\%$), w tym u 4 pacjentów uzyskano całkowitą kontrolę napadów; - z grupy 18 pacjentów 4 pacjentów nadal przyjmowało lakozamid po 12 miesiącach, w tym u 2 z nich uzyskano kontrolę napadów. - z grupy 8 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (spadek częstości napadów o $>50\%$) po 3 miesiącach badania, po 12 miesiącach stosowania lakozamidu utracono 4 pacjentów. 	<p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u 8 pacjentów obserwowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane; - do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zawroty głowy (21%), nerwowość (12,5%), wymioty (8%), niestabilność i trudności z chodzeniem (4%); - u 5 pacjentów stwierdzono >1 zdarzenie niepożądane; - nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu; - wszystkie zdarzenia niepożądane były albo tolerowane, a bo ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu stosowania lakozamidu <p>Stan kliniczny pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie stwierdzono anomalii w zakresie parametrów czynności wątroby, nerek lub hematologicznych

Badanie	Wyniki w zakresie skuteczności	Wyniki w zakresie bezpieczeństwa																																																																																						
	<p>Table 1 – Clinical findings of patients.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (year)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean ± SD</td> <td>2.7 ± 1.1</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>1.9–3.9</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> </tr> <tr> <td> M</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td> F</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Age at seizure onset (months)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean</td> <td>10.5 ± 3.2</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>1–25</td> </tr> <tr> <td>Age lacosamide initiated (months)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean</td> <td>22 ± 5.5</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>14–42</td> </tr> <tr> <td>Seizure types, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Dyscognitive</td> <td>16 (58%)</td> </tr> <tr> <td> Focal versive</td> <td>5 (21%)</td> </tr> <tr> <td> Focal motor</td> <td>3 (12.5%)</td> </tr> <tr> <td> Focal somatosensory</td> <td>3 (12.5%)</td> </tr> <tr> <td> Secondary generalization</td> <td>5 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Etiology classification, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Symptomatic</td> <td>14 (58%)</td> </tr> <tr> <td> Cryptogenic</td> <td>10 (42%)</td> </tr> <tr> <td>N° of AEDs when LCM initiated, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>2 (12.5%)</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>12 (50%)</td> </tr> <tr> <td> 3</td> <td>7 (25%)</td> </tr> <tr> <td> 4</td> <td>4 (17%)</td> </tr> <tr> <td>Concomitant AEDs, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> VPA</td> <td>10 (42%)</td> </tr> <tr> <td> TPM</td> <td>7 (30%)</td> </tr> <tr> <td> LEV</td> <td>6 (21%)</td> </tr> <tr> <td> BDZ</td> <td>5 (21%)</td> </tr> <tr> <td> CBZ</td> <td>4 (17%)</td> </tr> <tr> <td> OXC</td> <td>4 (17%)</td> </tr> <tr> <td> RUF</td> <td>3 (12.5%)</td> </tr> <tr> <td> PHT</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Efficacy after 3-month follow-up</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Symptomatic</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Responders n (%)</td> <td>3 (21%)</td> </tr> <tr> <td> Nonresponders n (%)</td> <td>11 (79%)</td> </tr> <tr> <td> Cryptogenic</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Responders n (%)</td> <td>6 (60%)</td> </tr> <tr> <td> Nonresponders n (%)</td> <td>4 (40%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend. M: male; F: female; AED: antiepileptic drug; VPA: valproic acid; TPM: topiramate; LEV: levetiracetam; BDZ: benzodiazepines; CBZ: carbamazepine; OXC: oxcarbazepine; RUF: rufinamide; PHT: phenytoin.</p>	Characteristics	Value	Age (year)		Mean ± SD	2.7 ± 1.1	Range	1.9–3.9	Sex		M	14	F	10	Age at seizure onset (months)		Mean	10.5 ± 3.2	Range	1–25	Age lacosamide initiated (months)		Mean	22 ± 5.5	Range	14–42	Seizure types, n (%)		Dyscognitive	16 (58%)	Focal versive	5 (21%)	Focal motor	3 (12.5%)	Focal somatosensory	3 (12.5%)	Secondary generalization	5 (21%)	Etiology classification, n (%)		Symptomatic	14 (58%)	Cryptogenic	10 (42%)	N° of AEDs when LCM initiated, n (%)		1	2 (12.5%)	2	12 (50%)	3	7 (25%)	4	4 (17%)	Concomitant AEDs, n (%)		VPA	10 (42%)	TPM	7 (30%)	LEV	6 (21%)	BDZ	5 (21%)	CBZ	4 (17%)	OXC	4 (17%)	RUF	3 (12.5%)	PHT	1 (4%)	Efficacy after 3-month follow-up		Symptomatic		Responders n (%)	3 (21%)	Nonresponders n (%)	11 (79%)	Cryptogenic		Responders n (%)	6 (60%)	Nonresponders n (%)	4 (40%)	
Characteristics	Value																																																																																							
Age (year)																																																																																								
Mean ± SD	2.7 ± 1.1																																																																																							
Range	1.9–3.9																																																																																							
Sex																																																																																								
M	14																																																																																							
F	10																																																																																							
Age at seizure onset (months)																																																																																								
Mean	10.5 ± 3.2																																																																																							
Range	1–25																																																																																							
Age lacosamide initiated (months)																																																																																								
Mean	22 ± 5.5																																																																																							
Range	14–42																																																																																							
Seizure types, n (%)																																																																																								
Dyscognitive	16 (58%)																																																																																							
Focal versive	5 (21%)																																																																																							
Focal motor	3 (12.5%)																																																																																							
Focal somatosensory	3 (12.5%)																																																																																							
Secondary generalization	5 (21%)																																																																																							
Etiology classification, n (%)																																																																																								
Symptomatic	14 (58%)																																																																																							
Cryptogenic	10 (42%)																																																																																							
N° of AEDs when LCM initiated, n (%)																																																																																								
1	2 (12.5%)																																																																																							
2	12 (50%)																																																																																							
3	7 (25%)																																																																																							
4	4 (17%)																																																																																							
Concomitant AEDs, n (%)																																																																																								
VPA	10 (42%)																																																																																							
TPM	7 (30%)																																																																																							
LEV	6 (21%)																																																																																							
BDZ	5 (21%)																																																																																							
CBZ	4 (17%)																																																																																							
OXC	4 (17%)																																																																																							
RUF	3 (12.5%)																																																																																							
PHT	1 (4%)																																																																																							
Efficacy after 3-month follow-up																																																																																								
Symptomatic																																																																																								
Responders n (%)	3 (21%)																																																																																							
Nonresponders n (%)	11 (79%)																																																																																							
Cryptogenic																																																																																								
Responders n (%)	6 (60%)																																																																																							
Nonresponders n (%)	4 (40%)																																																																																							
<p>Verrotti 2013</p>	<p>Wyniki przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych oraz dla obu grup łącznie.</p> <p>Współpodawane LPP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - W momencie dołączenia lakozamidu do leczenia, 2 LPP przyjmowało 31% pacjentów w grupie A vs. 38% pacjentów w grupie B, a 3 LPP – 17% pacjentów w grupie A vs. 14% pacjentów w grupie B. - W obu grupach najczęściej używano 6 rodzajów LPP: walproinian (33,9% w grupie A vs. 30,5% w grupie B), lewetyracetam (30,5% w grupie A vs. 18,6% w grupie B), karbamazepina (25,4% w grupie A vs. 35,6% w grupie B), klobazam (23,7% w grupie A vs. 15,2% w grupie B), topiramate (22% w grupie A vs. 15,2% w grupie B), lamotrygina (20,3% w grupie A vs. 15,2% w grupie B). - Średnia dawka docelowa lakozamidu wynosiła 7,2±2,45 mg/kg/dzień w grupie A, a 327,3±98,5 mg/dzień w grupie B. - faza wstępna doboru dawki trwała w obu grupach 3–12 tygodni. - nie odnotowano zmian dawkowania LPP w trakcie leczenia lakozamidem - średni czas trwania okresu obserwacji wynosił 11,21±3,59 miesiąca (3,23–14,80 miesiące) 	<p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u 35 pacjentów odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych; - nie odnotowano znamiennych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami pacjentów (30,5% w grupie A vs. 28,8% w grupie B, p=1); - najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: niestrawność (grupa A) oraz zawroty głowy (grupa B). - w grupie A najczęściej występowały: niestrawność (6,8%), bóle głowy (5,1%), wymioty (5,1%), nudności (5,1%), drażliwość (5,1%), zawroty głowy (2,1%), senność (2,1%), mrowienie (1,7%), zaburzenia równowagi (1,7%), ból w jamie brzusznej (1,7%), zmęczenie (1,7%). <p>Szczegółowe dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych występujących w obu grupach przedstawiono w poniższej tabeli.</p>																																																																																						

Badanie	Wyniki w zakresie skuteczności	Wyniki w zakresie bezpieczeństwa																																																																																																								
	<p>Ocena skuteczności lakozamidu: ≥50% redukcja występowania napadów (grupa A vs. grupa B):</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą A i grupą B podczas wizyty kontrolnej w 3 miesiącu leczenia (odpowiednio: 47,4% vs. 47,5%, p=0,8537). - podczas wizyt kontrolnych w 6. i 12. miesiącu odnotowano nieistotnie statystycznie większą odpowiedź na leczenie w grupie A w porównaniu do grupy B (odpowiednio: 52,5% vs 44,1%, p=0,4612 oraz 47,4% vs. 39%, p=0,4573).  <p>Fig. 1. Percentage of 50% responders in the groups A and B at 3, 6 and 12-month evaluations.</p>	<p>Table 3 Incidence of side effects during treatment period.</p> <table border="1" data-bbox="948 264 1458 584"> <thead> <tr> <th>Adverse events^a</th> <th>Group A (n=59) n (%)</th> <th>Group B (n=59) n (%)</th> <th>Total (n=118) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Dizziness</td><td>2 (3.4%)</td><td>6 (10.2%)</td><td>8 (6.8%)</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>3 (5.1%)</td><td>4 (6.8%)</td><td>7 (5.9%)</td></tr> <tr><td>Somnolence</td><td>2 (3.4%)</td><td>3 (5.1%)</td><td>5 (4.3%)</td></tr> <tr><td>Vomiting</td><td>3 (5.1%)</td><td>2 (3.4%)</td><td>5 (4.3%)</td></tr> <tr><td>Dyspepsia</td><td>4 (6.8%)</td><td>1 (1.7%)</td><td>5 (4.3%)</td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>3 (5.1%)</td><td>1 (1.7%)</td><td>4 (3.4%)</td></tr> <tr><td>Irritability</td><td>3 (5.1%)</td><td>1 (1.7%)</td><td>4 (3.4%)</td></tr> <tr><td>Inappetence</td><td>-</td><td>2 (3.4%)</td><td>2 (1.7%)</td></tr> <tr><td>Diplopia</td><td>-</td><td>2 (3.4%)</td><td>2 (1.7%)</td></tr> <tr><td>Paresthesia</td><td>1 (1.7%)</td><td>1 (1.7%)</td><td>2 (1.7%)</td></tr> <tr><td>Balance disorder</td><td>1 (1.7%)</td><td>-</td><td>1 (0.8%)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>1 (1.7%)</td><td>-</td><td>1 (0.8%)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>1 (1.7%)</td><td>-</td><td>1 (0.8%)</td></tr> <tr><td>Lightheadedness</td><td>-</td><td>1 (1.7%)</td><td>1 (0.8%)</td></tr> <tr><td>Status epilepticus</td><td>-</td><td>1 (1.7%)</td><td>1 (0.8%)</td></tr> </tbody> </table> <p>^a Patients could have more than one adverse event.</p> <p>Wycofanie z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie A 2 pacjentów wycofano z fazy podtrzymującej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wymioty, zawroty głowy) <p>Stan kliniczny pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie odnotowano zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych, badań fizykalnych i neurologicznych, oceny parametrów życiowych po podaniu lakozamidu. - lakozamid nie wpłynął na koncentrację współpodawanych LPP w surowicy. 	Adverse events ^a	Group A (n=59) n (%)	Group B (n=59) n (%)	Total (n=118) n (%)	Dizziness	2 (3.4%)	6 (10.2%)	8 (6.8%)	Headache	3 (5.1%)	4 (6.8%)	7 (5.9%)	Somnolence	2 (3.4%)	3 (5.1%)	5 (4.3%)	Vomiting	3 (5.1%)	2 (3.4%)	5 (4.3%)	Dyspepsia	4 (6.8%)	1 (1.7%)	5 (4.3%)	Nausea	3 (5.1%)	1 (1.7%)	4 (3.4%)	Irritability	3 (5.1%)	1 (1.7%)	4 (3.4%)	Inappetence	-	2 (3.4%)	2 (1.7%)	Diplopia	-	2 (3.4%)	2 (1.7%)	Paresthesia	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	Balance disorder	1 (1.7%)	-	1 (0.8%)	Abdominal pain	1 (1.7%)	-	1 (0.8%)	Fatigue	1 (1.7%)	-	1 (0.8%)	Lightheadedness	-	1 (1.7%)	1 (0.8%)	Status epilepticus	-	1 (1.7%)	1 (0.8%)																																								
Adverse events ^a	Group A (n=59) n (%)	Group B (n=59) n (%)	Total (n=118) n (%)																																																																																																							
Dizziness	2 (3.4%)	6 (10.2%)	8 (6.8%)																																																																																																							
Headache	3 (5.1%)	4 (6.8%)	7 (5.9%)																																																																																																							
Somnolence	2 (3.4%)	3 (5.1%)	5 (4.3%)																																																																																																							
Vomiting	3 (5.1%)	2 (3.4%)	5 (4.3%)																																																																																																							
Dyspepsia	4 (6.8%)	1 (1.7%)	5 (4.3%)																																																																																																							
Nausea	3 (5.1%)	1 (1.7%)	4 (3.4%)																																																																																																							
Irritability	3 (5.1%)	1 (1.7%)	4 (3.4%)																																																																																																							
Inappetence	-	2 (3.4%)	2 (1.7%)																																																																																																							
Diplopia	-	2 (3.4%)	2 (1.7%)																																																																																																							
Paresthesia	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)																																																																																																							
Balance disorder	1 (1.7%)	-	1 (0.8%)																																																																																																							
Abdominal pain	1 (1.7%)	-	1 (0.8%)																																																																																																							
Fatigue	1 (1.7%)	-	1 (0.8%)																																																																																																							
Lightheadedness	-	1 (1.7%)	1 (0.8%)																																																																																																							
Status epilepticus	-	1 (1.7%)	1 (0.8%)																																																																																																							
	<p>Charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawia poniższa tabela.</p> <p>Table 1 Patient demographics and characteristics.</p> <table border="1" data-bbox="280 1025 1430 1532"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Group A (n=59)</th> <th>Group B (n=59)</th> <th>Total (n=118)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Age, year</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td> Mean ± SD</td><td>10.8 ± 3.14</td><td>21.0 ± 5.62</td><td>15.9 ± 6.80</td></tr> <tr><td> Range</td><td>4-15</td><td>16-38</td><td>4-38</td></tr> <tr><td>Sex, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td> Male</td><td>30 (50.8%)</td><td>34 (57.6%)</td><td>64 (54.2%)</td></tr> <tr><td> Female</td><td>29 (49.2%)</td><td>25 (42.4%)</td><td>54 (45.8%)</td></tr> <tr><td>Weight, kg (mean ± SD)</td><td>38.0 ± 14.95</td><td>63.7 ± 13.10</td><td>50.7 ± 19.05</td></tr> <tr><td>Age of epilepsy onset, year (mean ± SD)</td><td>2.4 ± 2.16</td><td>4.5 ± 4.80</td><td>3.5 ± 3.93</td></tr> <tr><td>Seizure classification, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td> Generalized seizures</td><td>12 (20.3%)</td><td>4 (6.8%)</td><td>16 (13.6%)</td></tr> <tr><td> Focal seizures</td><td>19 (32.2%)</td><td>10 (16.9%)</td><td>29 (24.6%)</td></tr> <tr><td> Focal evolving to bilateral seizures</td><td>7 (11.9%)</td><td>8 (13.6%)</td><td>15 (12.7%)</td></tr> <tr><td> Mixed seizures</td><td>21 (35.6%)</td><td>37 (62.7%)</td><td>58 (49.1%)</td></tr> <tr><td>Etiology classification, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td> Structural/metabolic</td><td>40 (67.8%)</td><td>38 (64.4%)</td><td>78 (66.1%)</td></tr> <tr><td> Unknown</td><td>19 (32.2%)</td><td>21 (35.6%)</td><td>40 (33.9%)</td></tr> <tr><td>Concomitant AEDs, n (%)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td> 1 AED</td><td>7 (11.9%)</td><td>4 (6.8%)</td><td>11 (9.3%)</td></tr> <tr><td> 2 AEDs</td><td>31 (52.5%)</td><td>38 (64.4%)</td><td>69 (58.5%)</td></tr> <tr><td> 3 AEDs</td><td>17 (28.8%)</td><td>14 (23.7%)</td><td>31 (26.3%)</td></tr> <tr><td> 4 AEDs</td><td>4 (6.8%)</td><td>3 (5.1%)</td><td>7 (5.9%)</td></tr> <tr><td>VNS use, n (%)</td><td>2 (3.4%)</td><td>7 (11.9%)</td><td>9 (7.6%)</td></tr> <tr><td>Baseline seizure frequency per 28 days</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td> Mean ± SD</td><td>100.2 ± 116.37</td><td>53.1 ± 100.37</td><td>75.2 ± 110.21</td></tr> <tr><td> Range</td><td>2-600</td><td>2-675</td><td>2-675</td></tr> </tbody> </table> <p>SD, standard deviation; AEDs, antiepileptic drugs; VNS, vagus nerve stimulation.</p>		Characteristic	Group A (n=59)	Group B (n=59)	Total (n=118)	Age, year				Mean ± SD	10.8 ± 3.14	21.0 ± 5.62	15.9 ± 6.80	Range	4-15	16-38	4-38	Sex, n (%)				Male	30 (50.8%)	34 (57.6%)	64 (54.2%)	Female	29 (49.2%)	25 (42.4%)	54 (45.8%)	Weight, kg (mean ± SD)	38.0 ± 14.95	63.7 ± 13.10	50.7 ± 19.05	Age of epilepsy onset, year (mean ± SD)	2.4 ± 2.16	4.5 ± 4.80	3.5 ± 3.93	Seizure classification, n (%)				Generalized seizures	12 (20.3%)	4 (6.8%)	16 (13.6%)	Focal seizures	19 (32.2%)	10 (16.9%)	29 (24.6%)	Focal evolving to bilateral seizures	7 (11.9%)	8 (13.6%)	15 (12.7%)	Mixed seizures	21 (35.6%)	37 (62.7%)	58 (49.1%)	Etiology classification, n (%)				Structural/metabolic	40 (67.8%)	38 (64.4%)	78 (66.1%)	Unknown	19 (32.2%)	21 (35.6%)	40 (33.9%)	Concomitant AEDs, n (%)				1 AED	7 (11.9%)	4 (6.8%)	11 (9.3%)	2 AEDs	31 (52.5%)	38 (64.4%)	69 (58.5%)	3 AEDs	17 (28.8%)	14 (23.7%)	31 (26.3%)	4 AEDs	4 (6.8%)	3 (5.1%)	7 (5.9%)	VNS use, n (%)	2 (3.4%)	7 (11.9%)	9 (7.6%)	Baseline seizure frequency per 28 days				Mean ± SD	100.2 ± 116.37	53.1 ± 100.37	75.2 ± 110.21	Range	2-600	2-675	2-675
Characteristic	Group A (n=59)	Group B (n=59)	Total (n=118)																																																																																																							
Age, year																																																																																																										
Mean ± SD	10.8 ± 3.14	21.0 ± 5.62	15.9 ± 6.80																																																																																																							
Range	4-15	16-38	4-38																																																																																																							
Sex, n (%)																																																																																																										
Male	30 (50.8%)	34 (57.6%)	64 (54.2%)																																																																																																							
Female	29 (49.2%)	25 (42.4%)	54 (45.8%)																																																																																																							
Weight, kg (mean ± SD)	38.0 ± 14.95	63.7 ± 13.10	50.7 ± 19.05																																																																																																							
Age of epilepsy onset, year (mean ± SD)	2.4 ± 2.16	4.5 ± 4.80	3.5 ± 3.93																																																																																																							
Seizure classification, n (%)																																																																																																										
Generalized seizures	12 (20.3%)	4 (6.8%)	16 (13.6%)																																																																																																							
Focal seizures	19 (32.2%)	10 (16.9%)	29 (24.6%)																																																																																																							
Focal evolving to bilateral seizures	7 (11.9%)	8 (13.6%)	15 (12.7%)																																																																																																							
Mixed seizures	21 (35.6%)	37 (62.7%)	58 (49.1%)																																																																																																							
Etiology classification, n (%)																																																																																																										
Structural/metabolic	40 (67.8%)	38 (64.4%)	78 (66.1%)																																																																																																							
Unknown	19 (32.2%)	21 (35.6%)	40 (33.9%)																																																																																																							
Concomitant AEDs, n (%)																																																																																																										
1 AED	7 (11.9%)	4 (6.8%)	11 (9.3%)																																																																																																							
2 AEDs	31 (52.5%)	38 (64.4%)	69 (58.5%)																																																																																																							
3 AEDs	17 (28.8%)	14 (23.7%)	31 (26.3%)																																																																																																							
4 AEDs	4 (6.8%)	3 (5.1%)	7 (5.9%)																																																																																																							
VNS use, n (%)	2 (3.4%)	7 (11.9%)	9 (7.6%)																																																																																																							
Baseline seizure frequency per 28 days																																																																																																										
Mean ± SD	100.2 ± 116.37	53.1 ± 100.37	75.2 ± 110.21																																																																																																							
Range	2-600	2-675	2-675																																																																																																							

Badanie	Wyniki w zakresie skuteczności	Wyniki w zakresie bezpieczeństwa
Casas-Fernandez 2012	<p>Charakterystyka pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średni wiek pacjentów: 8,01±4,25 lat (zakres: 0,5–16 lat) <p>Współpodawane LPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w trakcie terapii lakozamidem podawano następujące LPP: walproinian (u 45,4% pacjentów), lewetyracetam (39,2%), zonisamid (17,7%), okskarbazepina (13,8%), klobazam (13,8%) i topiramát (13,1%). <p>Ocena skuteczności lakozamidu wg wyodrębnionych w badaniu grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 81 pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zakwalifikowano do grup A, B i C. - Grupa A: pełną kontrolę napadów uzyskano u 18 pacjentów (16,2%), przy średniej dawce 6,97±2,15 mg/kg/dzień. Wśród pacjentów otrzymujących LPP w mono- lub politerapii lakozamid był najczęściej podawany z lewitriacetamem (9/18) oraz walproinianem (10/18). - Grupa B: spadek częstości napadów o >75% odnotowano u 31 pacjentów (25,4%), przy średniej dawce 6,40±2,48 mg/kg/dzień. Wśród pacjentów otrzymujących LPP w mono- lub politerapii lakozamid był najczęściej podawany z lewitriacetamem (11/31) oraz z walproinianem (14/31). - Grupa C: spadek częstości napadów o >50% do 75% uzyskano u 32 pacjentów (24,6%) przy średniej dawce 6,63±2,33 mg/kg/dzień. Wśród pacjentów otrzymujących LPP w mono- lub politerapii lakozamid najczęściej podawano z lewitriacetamem (13/32), walproinianem (13/32) oraz zonisamidem (7/32). - Grupa D: brak zmian w częstości napadów obserwowano u 39 pacjentów (30%), przy średniej dawce 7,26±2,62 mg/kg/dzień. Wśród pacjentów otrzymujących LPP w mono- lub politerapii lakozamid był najczęściej podawany z lewitriacetamem (16/39), walproinianem (21/39) oraz topiramatem (12/39). - Grupa E: wzrost częstości napadów obserwowano u 5 pacjentów (3,8%). Średnia dawka lakozamidu wynosiła 6,16±0,52 mg/kg/dzień. Wśród pacjentów otrzymujących LPP w mono- lub politerapii lakozamid był nie stosowany z lewitriacetamem ani walproinianem, jak również żaden z pacjentów nie otrzymywał więcej niż 3 LPP. 	<p>Wycofanie z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 pacjentów wycofano z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwowano u 39 pacjentów leczonych lakozamidem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - u 16 pacjentów – zdarzenia te występowały po rozpoczęciu podawania lakozamidu i miały charakter ustępujący; - u 4 pacjentów – zdarzenia niepożądane były tolerowane i nie wymagały zmniejszenia dawki; - u 6 pacjentów – zdarzenia niepożądane przetrwały bądź były tolerowane po zmniejszeniu dawki; - u 13 pacjentów – konieczne było odstawienie lakozamidu. - Średnia wielkość dawki lakozamidu u 39 pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wynosiła 7,11±3,10 mg/kg/dzień w porównaniu do 6,56±2,21 mg/kg/dzień u 91 pacjentów, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane (różnica niepotwierdzona statystycznie, test Manna-Whitneya). - Najczęściej (>1) obserwowane u pacjentów zdarzenia niepożądane to: nudności i wymioty (n=13), niestabilność (n=10), zawroty głowy (n=5), oczopląs (n=3), senność (n=3), osłabienie (n=3) oraz adynamia (n=2). <p>Stan kliniczny pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów otrzymujących lakozamid. - Po leczeniu lakozamidem nie stwierdzono u pacjentów żadnych zmian w zakresie wartości prezentowanych w konwencjonalnych testach laboratoryjnych (morfologia krwi, oznaczenie poziomu: transaminazy, amylazy, glukozy, kreatyniny, cholesterolu i trójglicerydów).
Rastogi 2012	<p>Charakterystyka pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostatecznie w badaniu oceniano 16 pacjentów. - średni wiek: 8,6 lat; zakres: 1–16 lat. - średni czas obserwacji wynosił 9,8 miesiąca (zakres: 3–18miesiący) - Pacjenci rozpoczęli przyjmowanie lakozamidu od niskich dawek, a następnie co tydzień prowadzono dobieranie dawki do uzyskania dawki docelowej. - Średnia dawka początkowa wynosiła 5,8 mg/kg/dzień. Uzyskano średnią dawkę docelową na poziomie 9,4 mg/kg/dzień (zakres: 2,4–19,4 mg/kg/dzień) <p>Współpodawane LPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia liczba LPP stosowanych w momencie rozpoczęcia stosowania lakozamidu wynosiła 1,8. - średnia ilość interwencji zakończonych niepowodzeniem (włączając dietę ketogeniczną i symulację nerwu błędnego) wynosiła 6,6 interwencji. <p>Ocena skuteczności lakozamidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u 8 pacjentów uzyskano redukcję częstości napadów padaczkowych o >50%, a u 3 z nich uzyskano >90% redukcję napadów. - zdiagnozowano 8 pacjentów z padaczką uogólnioną oraz 8 pacjentów z padaczką ogniskową - u 5 pacjentów z padaczką ogniskową stwierdzono >50% redukcję napadów padaczkowych 	<p>Wycofanie z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 pacjentów wycofano z badania ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych, a 1 pacjenta – ze względu na brak odpowiedzi na leczenie po co najmniej 3 miesiącach podawania lakozamidu <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: nudności, wymioty, nietolerancja żołądkowo-jelitowa, zawroty głowy, ból głowy, senność, obrzęk twarzy, wzrost częstości napadów.
W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów oraz wyniki dotyczące skuteczności stosowania lakozamidu		

Badanie	Wyniki w zakresie skuteczności	Wyniki w zakresie bezpieczeństwa																																																																																																																																																																																																																	
	u poszczególnych pacjentów.																																																																																																																																																																																																																		
	Table 1. Patients' Clinical Information and Response to Lacosamide																																																																																																																																																																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>Sex</th> <th>Diagnosis</th> <th>Seizure Types</th> <th>No. of Current AEDs</th> <th>No. of Failed AEDs</th> <th>LCM Dose Start—End, mg/kg/d</th> <th>Final Follow-up, mo</th> <th>Seizure Reduction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>8</td><td>M</td><td>LGS</td><td>Atonic, tonic, GTC</td><td>2</td><td>9</td><td>3.9—9.7</td><td>9</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>13</td><td>M</td><td>LRE</td><td>CPS +/- 2° GTC</td><td>2</td><td>11</td><td>5—10</td><td>13</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>7</td><td>M</td><td>CGE</td><td>Atonic, GTC</td><td>2</td><td>9</td><td>7.1—8.9</td><td>7</td><td>>50%</td></tr> <tr><td>5</td><td>F</td><td>LGS</td><td>Myoclonic, atonic, CPS +/- 2° GTC</td><td>1</td><td>7</td><td>7.5—5</td><td>6</td><td>>90%</td></tr> <tr><td>13</td><td>F</td><td>LGS</td><td>CPS, atypical absence, GTC</td><td>2</td><td>9</td><td>6.3—10.4</td><td>14</td><td>>90%</td></tr> <tr><td>5</td><td>F</td><td>SGE</td><td>Tonic, GTC</td><td>1</td><td>3</td><td>6.1—12.3</td><td>5</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>16</td><td>M</td><td>LRE</td><td>CPS +/- 2° GTC</td><td>2</td><td>9</td><td>1.8—3.7</td><td>18</td><td>>50%</td></tr> <tr><td>9</td><td>F</td><td>LRE</td><td>CPS +/- 2° GTC</td><td>0</td><td>2</td><td>2.4</td><td>3</td><td>>50%</td></tr> <tr><td>6</td><td>F</td><td>LRE</td><td>CPS</td><td>2</td><td>7</td><td>5—3.8</td><td>3</td><td>>50%</td></tr> <tr><td>13</td><td>M</td><td>LGS</td><td>CPS, myoclonic, atonic</td><td>2</td><td>5</td><td>8.2—12.2</td><td>6</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>9</td><td>M</td><td>LRE</td><td>CPS</td><td>1</td><td>6</td><td>3.3—9.5</td><td>10</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>4</td><td>F</td><td>LRE</td><td>CPS +/- 2° GTC</td><td>3</td><td>6</td><td>11.4—19.4</td><td>11</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>16</td><td>M</td><td>CGE</td><td>GTC</td><td>2</td><td>6</td><td>6—8</td><td>11</td><td>Unchanged</td></tr> <tr><td>11</td><td>M</td><td>LRE</td><td>CPS</td><td>2</td><td>9</td><td>15.8—8.5</td><td>18</td><td>>50%</td></tr> <tr><td>1</td><td>M</td><td>LRE</td><td>CPS</td><td>2</td><td>2</td><td>4.2—14.7</td><td>13</td><td>>90%</td></tr> <tr><td>2</td><td>F</td><td>SGE</td><td>CPS, myoclonic, GTC</td><td>2</td><td>5</td><td>8.7—11.4</td><td>9</td><td>Unchanged</td></tr> </tbody> </table>	Age	Sex	Diagnosis	Seizure Types	No. of Current AEDs	No. of Failed AEDs	LCM Dose Start—End, mg/kg/d	Final Follow-up, mo	Seizure Reduction	8	M	LGS	Atonic, tonic, GTC	2	9	3.9—9.7	9	Unchanged	13	M	LRE	CPS +/- 2° GTC	2	11	5—10	13	Unchanged	7	M	CGE	Atonic, GTC	2	9	7.1—8.9	7	>50%	5	F	LGS	Myoclonic, atonic, CPS +/- 2° GTC	1	7	7.5—5	6	>90%	13	F	LGS	CPS, atypical absence, GTC	2	9	6.3—10.4	14	>90%	5	F	SGE	Tonic, GTC	1	3	6.1—12.3	5	Unchanged	16	M	LRE	CPS +/- 2° GTC	2	9	1.8—3.7	18	>50%	9	F	LRE	CPS +/- 2° GTC	0	2	2.4	3	>50%	6	F	LRE	CPS	2	7	5—3.8	3	>50%	13	M	LGS	CPS, myoclonic, atonic	2	5	8.2—12.2	6	Unchanged	9	M	LRE	CPS	1	6	3.3—9.5	10	Unchanged	4	F	LRE	CPS +/- 2° GTC	3	6	11.4—19.4	11	Unchanged	16	M	CGE	GTC	2	6	6—8	11	Unchanged	11	M	LRE	CPS	2	9	15.8—8.5	18	>50%	1	M	LRE	CPS	2	2	4.2—14.7	13	>90%	2	F	SGE	CPS, myoclonic, GTC	2	5	8.7—11.4	9	Unchanged																																																									
Age	Sex	Diagnosis	Seizure Types	No. of Current AEDs	No. of Failed AEDs	LCM Dose Start—End, mg/kg/d	Final Follow-up, mo	Seizure Reduction																																																																																																																																																																																																											
8	M	LGS	Atonic, tonic, GTC	2	9	3.9—9.7	9	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
13	M	LRE	CPS +/- 2° GTC	2	11	5—10	13	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
7	M	CGE	Atonic, GTC	2	9	7.1—8.9	7	>50%																																																																																																																																																																																																											
5	F	LGS	Myoclonic, atonic, CPS +/- 2° GTC	1	7	7.5—5	6	>90%																																																																																																																																																																																																											
13	F	LGS	CPS, atypical absence, GTC	2	9	6.3—10.4	14	>90%																																																																																																																																																																																																											
5	F	SGE	Tonic, GTC	1	3	6.1—12.3	5	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
16	M	LRE	CPS +/- 2° GTC	2	9	1.8—3.7	18	>50%																																																																																																																																																																																																											
9	F	LRE	CPS +/- 2° GTC	0	2	2.4	3	>50%																																																																																																																																																																																																											
6	F	LRE	CPS	2	7	5—3.8	3	>50%																																																																																																																																																																																																											
13	M	LGS	CPS, myoclonic, atonic	2	5	8.2—12.2	6	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
9	M	LRE	CPS	1	6	3.3—9.5	10	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
4	F	LRE	CPS +/- 2° GTC	3	6	11.4—19.4	11	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
16	M	CGE	GTC	2	6	6—8	11	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
11	M	LRE	CPS	2	9	15.8—8.5	18	>50%																																																																																																																																																																																																											
1	M	LRE	CPS	2	2	4.2—14.7	13	>90%																																																																																																																																																																																																											
2	F	SGE	CPS, myoclonic, GTC	2	5	8.7—11.4	9	Unchanged																																																																																																																																																																																																											
	Abbreviations: AEDs, antiepileptic drugs; CGE, cryptogenic generalized epilepsy; CPS, complex-partial seizures; GTC, generalized tonic-clonic; LCM, lacosamide; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; LRE, localization-related epilepsy; SGE, symptomatic generalized epilepsy.																																																																																																																																																																																																																		
Gavatha 2011	<p>Charakterystyka pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - średni czas trwania leczenia lakozamidem wynosił 8 miesięcy (zakres: 3 tygodnie – 17 miesięcy). <p>Współpodawane LPP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% pacjentów przyjmowało równocześnie z lakozamidem inne leki blokujące kanały sodowe (karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina, fenytoina), - 44% pacjentów przyjmowała kwas walproinowy, a 39% pacjentów – lewetyracetam. <p>Ocena skuteczności lakozamidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podczas pierwszej oceny 14 pacjentów otrzymywało lakozamid przez minimum 3 miesiące (włączając w to czas dobierania dawki). - podczas drugiej oceny leczenie lakozamidem kontynuowało 4 pacjentów. - >50% redukcję częstości napadów obserwowano u 36% pacjentów podczas pierwszej oceny i u 20% pacjentów podczas drugiej oceny. 	<p>Przerwanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w sumie u 9 pacjentów przerwano stosowanie lakozamidu ze względu na nieskuteczność leczenia (8) i występowanie zdarzeń niepożądanych (1). <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane obserwowane były u 39% pacjentów, zarówno podczas pierwszej, jak i drugiej oceny. - odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: senność (n=3), drażliwość (n=2), zakłócenia snu (n=1) i pancytopenię (n=1) 																																																																																																																																																																																																																	
	W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów oraz wyniki skuteczności dla lakozamidu u poszczególnych pacjentów.																																																																																																																																																																																																																		
	Table 1 Patients' demographic and clinical characteristics.																																																																																																																																																																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient</th> <th>Sex</th> <th>MRI findings</th> <th>Number of failed AEDs</th> <th>Concurrent AEDs^a</th> <th>Treatment duration at first evaluation (months)</th> <th>Seizure reduction (short term)</th> <th>Treatment duration at second evaluation (months)</th> <th>Max LCM dosage (mg/kg)</th> <th>Seizure reduction (long term)</th> <th>Reason for discontinuation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>F</td><td>Cortical dysplasia</td><td>10</td><td>LVT, CBZ</td><td>3</td><td>>75%</td><td>3</td><td>4</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>2</td><td>M</td><td>Cortical dysplasia</td><td>8</td><td>TPM</td><td>6</td><td><30%</td><td>14</td><td>4.7</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>3</td><td>F</td><td>CNS malformation</td><td>7</td><td>VPA, LVT, TPM</td><td>6</td><td>>75%</td><td>6</td><td>8</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>4</td><td>M</td><td>Perinatal/ischemic</td><td>11</td><td>PHT, PHB, PRG</td><td>5</td><td><30%</td><td>17</td><td>9</td><td><0%</td><td>—</td></tr> <tr><td>5</td><td>M</td><td>Perinatal/ischemic</td><td>8</td><td>VPA, LTG, TPM</td><td>0.75</td><td>—</td><td>0.75</td><td>6</td><td>Discontinued</td><td>Adverse events</td></tr> <tr><td>6</td><td>M</td><td>Perinatal/ischemic</td><td>9</td><td>VPA</td><td>3</td><td>100%</td><td>16</td><td>5.09</td><td>>75%</td><td>—</td></tr> <tr><td>7</td><td>M</td><td>Perinatal/ischemic</td><td>3</td><td>OXC, TPM</td><td>2</td><td>—</td><td>8</td><td>6.8</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>8</td><td>F</td><td>Normal</td><td>10</td><td>LTG, RUF</td><td>7</td><td><30%</td><td>7</td><td>7.3</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>9</td><td>F</td><td>CNS malformation</td><td>5</td><td>LVT, RUF</td><td>8</td><td>30-50%</td><td>10</td><td>8.8</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>10</td><td>F</td><td>Neurocutaneous syndrome</td><td>4</td><td>LVT</td><td>4</td><td><30%</td><td>4</td><td>7.3</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>11</td><td>F</td><td>Normal</td><td>6</td><td>LVT</td><td>6</td><td><30%</td><td>14</td><td>10</td><td>50%</td><td>—</td></tr> <tr><td>12</td><td>M</td><td>Hippocampal sclerosis</td><td>8</td><td>OXC</td><td>3</td><td><30%</td><td>3</td><td>2.14</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>13</td><td>F</td><td>Perinatal/ischemic</td><td>3</td><td>VPA, ZNS</td><td>3</td><td>50%</td><td>5</td><td>7.2</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>14</td><td>M</td><td>Normal</td><td>16</td><td>TPM, VPA, RUF</td><td>6</td><td><30%</td><td>6</td><td>2</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>15</td><td>M</td><td>Perinatal/ischemic</td><td>7</td><td>VPA, LTG</td><td>4</td><td><30%</td><td>4</td><td>6.6</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> <tr><td>16</td><td>M</td><td>Normal</td><td>5</td><td>LVT, VPA</td><td>6</td><td>100%</td><td>16</td><td>8</td><td>100%</td><td>—</td></tr> <tr><td>17</td><td>M</td><td>Normal</td><td>4</td><td>OXC, LVT</td><td>1</td><td>—</td><td>1</td><td>1.7</td><td>Discontinued</td><td>Changed physician</td></tr> <tr><td>18</td><td>M</td><td>Neurocutaneous syndrome</td><td>3</td><td>VPA, LTG</td><td>1</td><td>—</td><td>2</td><td>5</td><td>Discontinued</td><td>Ineffectiveness</td></tr> </tbody> </table>	Patient	Sex	MRI findings	Number of failed AEDs	Concurrent AEDs ^a	Treatment duration at first evaluation (months)	Seizure reduction (short term)	Treatment duration at second evaluation (months)	Max LCM dosage (mg/kg)	Seizure reduction (long term)	Reason for discontinuation	1	F	Cortical dysplasia	10	LVT, CBZ	3	>75%	3	4	Discontinued	Ineffectiveness	2	M	Cortical dysplasia	8	TPM	6	<30%	14	4.7	Discontinued	Ineffectiveness	3	F	CNS malformation	7	VPA, LVT, TPM	6	>75%	6	8	Discontinued	Ineffectiveness	4	M	Perinatal/ischemic	11	PHT, PHB, PRG	5	<30%	17	9	<0%	—	5	M	Perinatal/ischemic	8	VPA, LTG, TPM	0.75	—	0.75	6	Discontinued	Adverse events	6	M	Perinatal/ischemic	9	VPA	3	100%	16	5.09	>75%	—	7	M	Perinatal/ischemic	3	OXC, TPM	2	—	8	6.8	Discontinued	Ineffectiveness	8	F	Normal	10	LTG, RUF	7	<30%	7	7.3	Discontinued	Ineffectiveness	9	F	CNS malformation	5	LVT, RUF	8	30-50%	10	8.8	Discontinued	Ineffectiveness	10	F	Neurocutaneous syndrome	4	LVT	4	<30%	4	7.3	Discontinued	Ineffectiveness	11	F	Normal	6	LVT	6	<30%	14	10	50%	—	12	M	Hippocampal sclerosis	8	OXC	3	<30%	3	2.14	Discontinued	Ineffectiveness	13	F	Perinatal/ischemic	3	VPA, ZNS	3	50%	5	7.2	Discontinued	Ineffectiveness	14	M	Normal	16	TPM, VPA, RUF	6	<30%	6	2	Discontinued	Ineffectiveness	15	M	Perinatal/ischemic	7	VPA, LTG	4	<30%	4	6.6	Discontinued	Ineffectiveness	16	M	Normal	5	LVT, VPA	6	100%	16	8	100%	—	17	M	Normal	4	OXC, LVT	1	—	1	1.7	Discontinued	Changed physician	18	M	Neurocutaneous syndrome	3	VPA, LTG	1	—	2	5	Discontinued	Ineffectiveness	
Patient	Sex	MRI findings	Number of failed AEDs	Concurrent AEDs ^a	Treatment duration at first evaluation (months)	Seizure reduction (short term)	Treatment duration at second evaluation (months)	Max LCM dosage (mg/kg)	Seizure reduction (long term)	Reason for discontinuation																																																																																																																																																																																																									
1	F	Cortical dysplasia	10	LVT, CBZ	3	>75%	3	4	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
2	M	Cortical dysplasia	8	TPM	6	<30%	14	4.7	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
3	F	CNS malformation	7	VPA, LVT, TPM	6	>75%	6	8	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
4	M	Perinatal/ischemic	11	PHT, PHB, PRG	5	<30%	17	9	<0%	—																																																																																																																																																																																																									
5	M	Perinatal/ischemic	8	VPA, LTG, TPM	0.75	—	0.75	6	Discontinued	Adverse events																																																																																																																																																																																																									
6	M	Perinatal/ischemic	9	VPA	3	100%	16	5.09	>75%	—																																																																																																																																																																																																									
7	M	Perinatal/ischemic	3	OXC, TPM	2	—	8	6.8	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
8	F	Normal	10	LTG, RUF	7	<30%	7	7.3	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
9	F	CNS malformation	5	LVT, RUF	8	30-50%	10	8.8	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
10	F	Neurocutaneous syndrome	4	LVT	4	<30%	4	7.3	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
11	F	Normal	6	LVT	6	<30%	14	10	50%	—																																																																																																																																																																																																									
12	M	Hippocampal sclerosis	8	OXC	3	<30%	3	2.14	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
13	F	Perinatal/ischemic	3	VPA, ZNS	3	50%	5	7.2	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
14	M	Normal	16	TPM, VPA, RUF	6	<30%	6	2	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
15	M	Perinatal/ischemic	7	VPA, LTG	4	<30%	4	6.6	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
16	M	Normal	5	LVT, VPA	6	100%	16	8	100%	—																																																																																																																																																																																																									
17	M	Normal	4	OXC, LVT	1	—	1	1.7	Discontinued	Changed physician																																																																																																																																																																																																									
18	M	Neurocutaneous syndrome	3	VPA, LTG	1	—	2	5	Discontinued	Ineffectiveness																																																																																																																																																																																																									
	^a LVT, levetiracetam; VPA, valproic acid; TPM, topiramate; PHT, phenytoin; PHB, phenobarbital; PRG, pregabalin; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; ZNS, zonisamide; RUF, rufinamide.																																																																																																																																																																																																																		

Podsumowanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Na podstawie włączonych do analizy badań można stwierdzić, że lakozamid stosowany był u pacjentów z padaczką lekooporną, u których zastosowano wcześniej leczenie LPP. Lakozamid stosowany był głównie w politerapii, a w momencie rozpoczęcia podawania stosowano najczęściej co najmniej 2 linie leczenia wspomagającego LPP. We wszystkich badaniach stwierdzano spadek częstości napadów padaczkowych u dzieci i młodzieży do 16 lat, a nawet całkowitą kontrolę napadów po zastosowaniu lakozamidu jako terapii dodanej (wspomagającej). U niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano wzrost częstości napadów.

W zakresie analizy bezpieczeństwa na podstawie włączonych badań u części pacjentów odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: nadpobudliwość, zawroty głowy, nerwowość, nudności i wymioty, niestrawność, niestabilność i trudności z chodzeniem, przyrost masy ciała, ataksja, bezsenność, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zawroty głowy, senność, oczopląs, osłabienie, adynamia, drażliwość, mrowienie, zakłócenia snu, pancytopenia, wzrost częstości napadów. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała przebieg od łagodnego do umiarkowanego.

Komentarz analityka

Publikacje Pasha 2015, Pasha 2014a i Pasha 2014b opisują to samo badanie i chociaż nie zostało to jasno napisane, to znajduje potwierdzenie w charakterystyce populacji pacjentów, opisie założeń metodycznych badań, a także w przedstawionych wynikach. Z tego względu powyższe publikacje należy rozpatrywać łącznie.

3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według zbiorczej analizy danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leczenia wspomagającego 1308 pacjentów z napadami częściowymi, 61,9% pacjentów z grupy przyjmującej lakozamid oraz 35,2% pacjentów z grupy przyjmującej placebo zgłosiło wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lakozamidem były: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego. Niektóre były zależne od dawki i można było je złagodzić zmniejszając dawkę. Częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z upływem czasu.

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

Występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy, może być częstsze po podaniu dawki nasycającej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstości poszczególnych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane wywołane stosowaniem lakozamidu na podstawie ChPL VIMPAT.

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznaną	Agranulocytoza(1)
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek(1)
Częstość nieznaną	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi(zespół DRESS)(1)
Zaburzenia psychiczne	

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Często	Depresja, Stany splątania, Bezsenność(1)
Niezbyt często	Agresja(1), Pobudzenie(1), Nastrój euforyczny(1), Zaburzenia psychiatryczne(1), Próby samobójcze(1), Myśli samobójcze(1), Omamy(1)
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), Ból głowy
Często	Zaburzenia równowagi, Zaburzenia koordynacji ruchowej, Zaburzenia pamięci, Zaburzenia poznawcze, Senność, Drżenie, Oczopląs, Hipestezja, Dyzartria, Zaburzenia uwagi, Parestezja
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Podwójne widzenie
Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), szumy uszne
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Blok przesionkowo-komorowy(1), Bradykardia(1), Migotanie przedsionków(1), Trzepotanie przedsionków(1)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Często	Wymioty, Zaparcia, Wzdęcia, Niestrawność, Suchość w jamie ustnej, Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Nieprawidłowe wyn ki badań czynności wątroby (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd, Wysypka(1)
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy(1), Pokrzywka(1)
Częstość nieznaną	Zespół Stevensa-Johnsona(1), Martwica toksyczno-rozplywna naskórka(1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bolesne skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zaburzenia chodu, Osłabienie, Zmęczenie, Drażliwość, Uczucie upojenia alkoholowego
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Upadki, Uszkodzenia skóry, Stłuczenia

(1) - Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

W badaniach klinicznych omdlenia występowały niezbyt często, a ich częstość w grupie leczonej lakozamidem (0,1%) oraz w grupie placebo (0,3%) była podobna.

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wielonarządowe reakcje nadwrażliwości (tzw. wysypka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi, zespół DRESS) u pacjentów leczonych niektórymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niniejsze reakcje różnią się w zakresie objawów, jednak zazwyczaj występują gorączka oraz wysypka i mogą być związane z udziałem różnych układów narządowych. W razie podejrzenia wielonarządowej reakcji nadwrażliwości, należy przerwać leczenie lakozamidem.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży w wieku 16–18 jest taka sama jak u dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lakozamid u dzieci w wieku poniżej 16 lat. Nie ma dostępnych danych.

3.1. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim. Nie odnaleziono badań RCT dotyczących wnioskowanego wskazania pozarejestacyjnego stąd analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta jest na odnalezionych prospektywnych, otwartych badaniach jednoramiennych.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną lakozamid¹. Produkty zawierające lakozamid są obecnie finansowane z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie rejestracyjne), w ramach grupy limitowej 244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid.

Tabela 13. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną lakozamid na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Lakozamid	Vimpat, tabl. powł., 50 mg, 14 szt., 5909990662555	244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid	39,18	41,14	49,76	43,75	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	-	ryczałt	9,21
	Vimpat, tabl. powł., 100 mg, 56 szt., 5909990662593		313,63	329,31	350,04	350,04				3,20
	Vimpat, tabl. powł., 150 mg, 56 szt., 5909990662623		470,48	494,00	518,85	518,85				3,20
	Vimpat, tabl. powł., 200 mg, 56 szt., 5909990662661		628,29	659,70	688,67	688,67				3,98
	Vimpat, syrop, 10 mg/ml, 200 ml (but.), 5909990935505		120,50	126,53	140,91	125,01				19,10

SC – substancja czynna; 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

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68)

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

Ze względu na fakt, że lakozamid nie jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu nie wystąpiono z prośbą do płatnika publicznego o udostępnienie danych dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną lakozamid.

W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu całkowitych wydatków na refundację leku we wskazaniach rejestracyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.

Tabela 14. Zestawienie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leku we wskazaniach rejestracyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.

Nazwa handlowa, Dawka, Opakowanie, Kod EAN	04-2015	05-2015	06-2015	07-2015	08-2015	09-2015	10-2015	11-2015	12-2015	01-2016	02-2016	03-2016	suma
Vimpat, 50 mg, 14 tabl., 5909990662555	28 628,30	26 033,10	29 763,70	28 587,75	24 451,65	27 695,65	27 452,35	20 802,15	26 276,40	16 787,70	22 545,80	19 910,05	298 934,60
Vimpat, 100 mg, 56 tabl., 5909990662593	385 342,44	360 366,76	412 392,76	395 750,84	332 272,72	409 964,88	456 791,48	411 699,08	491 825,52	383 258,20	422 797,96	437 712,08	4 900 174,72
Vimpat, 150 mg, 56 tabl., 5909990662623	237 199,00	250 605,90	302 686,55	280 513,60	227 401,65	305 780,45	301 139,60	289 795,30	326 406,45	286 185,75	328 469,05	351 157,65	3 487 340,95
Vimpat, 200 mg, 56 tabl., 5909990662661	388 903,92	405 336,48	465 589,20	431 354,70	438 886,29	524 130,20	554 598,90	568 292,70	560 761,11	366 309,15	594 995,61	514 886,88	5 814 045,14
Vimpat, 10 mg/ml, 200 ml (but.), 5909990935505	2 192,58	4 628,78	2 558,01	4 019,73	3 045,25	4 263,35	4 141,54	4 141,54	4 263,35	2 679,82	3 897,92	5 359,64	45 191,51
												suma	14 545 686,92

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 1.07.2016 r. pismem znak PLA.4604.57.2016.5.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniu pozarejestacyjnym: terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej

Dodatkowe informacje:

Lakozamid (Vimpat®) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Natomiast lakozamid oceniano w Agencji w następujących wskazaniach:

1. 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. Data ukończenia: 15 listopada 2013 r.
2. Vimpat® (lakozamid). Leczenie padaczki w III rzucie. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport Nr: AOTM-OT-433-15. Warszawa, styczeń 2012
3. Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. Brak materiałów analitycznych.

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania.

Problem zdrowotny

ICD-10: G40

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

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50–70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 260–400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u ok. 120-130 tys. chorych. Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób <16 r.ż.

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Wybór leczenia powinno się dobrać indywidualnie do pacjenta, uwzględniając: typ napadów, postać padaczki lub zespołu padaczkowego, tolerancję leku oraz dodatkowo: wiek, płeć, choroby współistniejące.

W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii jednym lekiem z grupy I rzutu wskazane jest, aby wypróbować lek alternatywny z tej samej grupy w monoterapii lub jako terapię dodaną. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie innych leków, do których zalicza się gabapentynę, topiramát lub klobazam. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.

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

Oceniana technologia medyczna

Tabela 15. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Lakozamid	Vimpat, tabl. powl., 50 mg	14 szt.	5909990662555
	Vimpat, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	5909990662593
	Vimpat, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	5909990662623
	Vimpat, tabl. powl., 200 mg	56 szt.	5909990662661
	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Na podstawie włączonych do analizy badań można stwierdzić, że lakozamid stosowany był u pacjentów z padaczką lekooporną, u których zastosowano wcześniej leczenie LPP. Lakozamid stosowany był głównie w politerapii, a w momencie rozpoczęcia podawania stosowano najczęściej co najmniej 2 linie leczenia wspomagającego LPP. We wszystkich badaniach stwierdzano spadek częstości napadów padaczkowych u dzieci i młodzieży do 16 lat, a nawet całkowitą kontrolę napadów po zastosowaniu lakozamidu jako terapii dodanej (wspomagającej). U niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano wzrost częstości napadów.

W zakresie analizy bezpieczeństwa na podstawie włączonych badań u części pacjentów odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: nadpobudliwość, zawroty głowy, nerwowość, nudności i wymioty, niestrawność, niestabilność i trudności z chodzeniem, przyrost masy ciała, ataksja, bezsenność, ból głowy, dyskomfort w jamie brzusznej, zawroty głowy, senność, oczopląs, osłabienie, adynamia, drażliwość, mrowienie, zakłócenia snu, pancytopenia, wzrost częstości napadów. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała przebieg od łagodnego do umiarkowanego.

Na podstawie ChPL Vimpat do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia lakozamidem należą: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie. Nasilenie objawów było zwykle łagodne do umiarkowanego. Niektóre były zależne od dawki i można było je złagodzić zmniejszając dawkę. Częstość występowania i stopień ciężkości działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i przewodu pokarmowego zazwyczaj zmniejszały się z upływem czasu.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych do analizy włączono 5 opracowań dotyczących leczenia padaczki (ILEA 2016, CCSO 2015, SSN 2013, NICE 2012, WHO 2011) oraz 4 opracowania dotyczące stanu padaczkowego (AES 2016, NSW 2016, SAPPG 2015, ITAE 2013), opublikowane od 2011 r.

Najnowsze wytyczne Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILEA 2016) nie wymieniają lakozamidu jako opcji leczenia napadów ogniskowych u dzieci. Brytyjskie wytyczne kliniczne NCGC/NICE 2012 wskazują na zastosowanie lakozamidu w leczeniu napadów ogniskowych w przypadku, gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana, w ramach leczenia wysokospecjalistycznego (rekomendacje dotyczą terapii dzieci, młodzieży i dorosłych).

Lakozamid doustny nie jest wskazany w najnowszych wytycznych (AES 2016, SAPPG 2015, ITAE 2013, NSW 2016) jako opcja leczenia stanu padaczkowego z napadami drgawkowymi. Wytyczne American Epilepsy Society 2016 wymieniają lakozamid wśród leków przeciwdrgawkowych, dla których występuje konieczność prowadzenia dalszych badań w celu określenia ich efektywności w leczeniu stanu padaczkowego

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkty zawierające lakozamid są obecnie finansowane z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką

ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (wskazanie rejestracyjne), w ramach grupy limitowej 244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid.

6. Źródła

- AES 2016** Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016;16(1):48-61.
- Casas-Fernandez 2012** Casas-Fernandez C, Martinez-Bermejo A, Rufo-Campos M, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy: a prospective, open-label, observational, multicenter study in Spain. *Drugs R D* 2012;12:187-197
- CCSO 2015** Provincial guidelines for the management of epilepsy in adults and children, Epilepsy Implementation Task Force, Version 1.0 | Critical Care Services Ontario | January 2015
- ChPL Vimpat** Charakterystyka Produktu Leczniczego VIMPAT
- Gavatha 2011** Gavatha M, Ioannou I, Papavasiliou AS. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:691-693
- Grosso 2014** Grosso S, Parisi P, Spalice A, Verrotti A, Balestri P. Efficacy and safety of lacosamide in infants and young children with refractory focal epilepsy. *Eur.J.Paediatr.Neurol*. 2014;18:55-59
- ILAE 2009** Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, 2009. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77
- ILAE 2010** Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
- ILEA 2016** Wilmschurst, J. M., Gaillard, W. D., Vinayan, K. P., Tsuchida, T. N., Plouin, P., Van Bogaert, P., Carrizosa, J., Elia, M., Craiu, D., Jovic, N. J., Nordli, D., Hirtz, D., Wong, V., Glauser, T., Mizrahi, E. M. and Cross, J. H. (2015), Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 56: 1185–1197.
- ITEA 2013** Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, et al., 2013. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Oct
- NCGC 2012** The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Methods, evidence and recommendations. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. National Clinical Guideline Centre – January 2012.
- NICE 2012** The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012. NICE clinical guideline 137. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- NSW 2016** Paediatric Epilepsy Network NSW, Infants and Children: Acute Management of Seizures, 04-Feb-2016
- Pasha 2014a** Pasha I. Effect of lacosamide on behaviour of children with refractory partial epilepsy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014;6:119-122
- Pasha 2014b** Pasha I, Kamate M, Didagi SK. Efficacy and tolerability of lacosamide as an adjunctive therapy in children with refractory partial epilepsy. *Pediatr.Neurol*. 2014;51:509-514
- Pasha 2015** Pasha I. Safety of lacosamide in children with refractory partial epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2015;23:556-561
- Pierzchała 2010** Pierzchała K. 2010. Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2010; 44, 3: 285-290
- Rastogi 2012** Rastogi RG, Ng YT. Lacosamide in refractory mixed pediatric epilepsy: a prospective add-on study. *J.Child Neurol*. 2012;27:492-495
- Rejdak 2011** Rejdak K., Stelmasik Z., 2011. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna*, 5:6-10
- SAPPG 2015** SA Child Health Clinical Network, Clinical Practice Guideline for the management of Seizures in children, 12 December 2015
- SSN 2013** J.M. Mercadé Cerdá, M. Toledo Argani, J.A. Mauri Llerda, F.J. López Gonzalez, X. Salas Puig, J. Sancho Rieger, The Spanish Society of Neurology's official clinical practice guidelines for epilepsy *Neurologia*, Volume 31, Issue 2, March 2016, Pages 121-129
- Szczeklik 2013** Niedzielska K., Czapiński P., 2013. Padaczka. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Gajewski (red.), 2013. *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2104–2108
- Verrotti 2013** Verrotti A, Loiacono G, Pizzolorusso A, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: comparison of efficacy and safety. *Seizure* 2013;22:210-216
- WHO 2011** Guidelines on Neonatal Seizures - World Health Organization 2011, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO Department of Mental, Newborn Child and Adolescent, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: 2011

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 06.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#26	Search (((((((("Iacosamide" [Supplementary Concept]) OR Iacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat)) AND (("Epilepsy"[Mesh]) OR ((((((Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*)) Filters: Child: birth-18 years	<u>73</u>
#25	Search (((((((("Iacosamide" [Supplementary Concept]) OR Iacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat)) AND (("Epilepsy"[Mesh]) OR ((((((Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*))	<u>396</u>
#24	Search ("Epilepsy"[Mesh]) OR ((((((Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*)	<u>188 373</u>
#23	Search ((((((Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*	<u>188 373</u>
#22	Search Aura*	<u>21 665</u>
#21	Search Single Seizur*	<u>342</u>
#20	Search Epileptic Seizur*	<u>8 592</u>
#19	Search Seizure Disorder*	<u>3 332</u>
#18	Search Epileptic	<u>166 666</u>
#17	Search Epilepsies	<u>162 343</u>
#16	Search Epilepsy	<u>162 103</u>
#15	Search "Epilepsy"[Mesh]	<u>139 764</u>
#14	Search (((((((("Iacosamide" [Supplementary Concept]) OR Iacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat	<u>532</u>
#13	Search Vimpat	<u>517</u>
#12	Search "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide"	<u>8</u>
#11	Search "N-benzyl-AcMeOPrNH2"	<u>517</u>
#10	Search (("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927	<u>10</u>
#9	Search SPM927	<u>1</u>
#8	Search "SPM 927"	<u>9</u>
#7	Search "SPM-927"	<u>9</u>
#6	Search (("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037	<u>3</u>
#5	Search ADD234037	<u>0</u>
#4	Search "ADD 234037"	<u>3</u>

ID	Kwerenda	Trafienia
#3	Search "ADD-234037"	3
#2	Search harkoseride	11
#1	Search erlosamide	5
#4	Search lacosamide	517
#3	Search "lacosamide" [Supplementary Concept]	291

EMBASE 06.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp harkoseride/	2 130
2	lacosamide.af.	1 264
3	erlosamide.af.	7
4	harkoseride.af.	2 130
5	ADD234037.af.	0
6	"ADD 234037".af.	13
7	ADD-234037.af.	13
8	5 or 6 or 7	13
9	SPM-927.af.	47
10	"SPM 927".af.	47
11	SPM927.af.	1
12	9 or 10 or 11	48
13	N-benzyl-AcMeOPrNH2.af.	0
14	N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide.af.	10
15	Vimpat.af.	190
16	1 or 2 or 3 or 4 or 8 or 12 or 13 or 14 or 15	2 192
17	exp epilepsy/	163 348
18	epilepsy.af.	151 996
19	Epilepsies.af.	9 095
20	Epileptic.af.	60 179
21	"Seizure Disorder* ".af.	3 996
22	"Epileptic Seizur* ".af.	11 600
23	"Single Seizur* ".af.	467
24	"Aura* ".af.	28 791
25	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	195 567
26	17 or 25	214 083
27	16 and 26	1 778

ID	Kwerenda	Trafienia
28	limit 27 to (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>)	248
29	limit 28 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	68
30	28 not 29	180

Cochrane 06.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	lacosamide (Word variations have been searched)	138
#2	erlosamide (Word variations have been searched)	6
#3	harkoseride (Word variations have been searched)	55
#4	ADD-234037 or ADD 234037 or ADD234037 (Word variations have been searched)	0
#5	SPM-927 or SPM 927 or SPM927 (Word variations have been searched)	5
#6	N-benzyl-AcMeOPrNH2 (Word variations have been searched)	0
#7	N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide (Word variations have been searched)	0
#8	Vimpat (Word variations have been searched)	17
#9	#1 or #2 r #3 or #4 or #5 r #6 or #7 or #8	138
#10	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2450
#11	Epilepsy (Word variations have been searched)	5670
#12	Epilepsies (Word variations have been searched)	5670
#13	Epileptic (Word variations have been searched)	1194
#14	"Seizure Disorder*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
#15	"Epileptic Seizur*" (Word variations have been searched)	270
#16	"Single Seizur*" (Word variations have been searched)	35
#17	Aura* (Word variations have been searched)	1386
#18	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	7279
#19	#10 or #18	7584
#20	#9 and #19	107
#21	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	191
#22	child (Word variations have been searched)	104073
#23	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14358
#24	"infant" (Word variations have been searched)	42942
#25	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	85294
#26	Adolescent (Word variations have been searched)	106184
#27	#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	184076
#28	#20 and #27	34

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 16. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Appleton R. Antiepileptic drug treatment in children. Pharmaceutical Journal 2015;295:460-463	Niewłaściwy typ publikacji: artykuł przeglądowy
Arkilo D. Clinical experience of intravenous lacosamide in infants and young children. European Journal of Paediatric Neurology 2016;20:212-217	Odmienny od ocenianych sposób podania lakozamidu (podanie dożylnie)

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). <i>Epilepsia</i> 2010;51:7-26	Niezgodna populacja: w przeglądzie uwzględniono 1 badanie dotyczące oceny skuteczności lakozamidu u pacjentów dorosłych
Borghs S, de la LC, Cramer JA. Defining minimally important change in QOLIE-31 scores: estimates from three placebo-controlled lacosamide trials in patients with partial-onset seizures. <i>Epilepsy Behav.</i> 2012;23:230-234	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych.
Bourgeois BFD. Efficacy of antiepileptic drugs in adults vs children. <i>Neurology</i> 2012;79:1420-1421	Niewłaściwy typ publikacji: list do redakcji
Brodie MJ, Kelly K, Stephen LJ. Prospective audits with newer antiepileptic drugs in focal epilepsy: insights into population responses? <i>Epilepsy Behav.</i> 2014;31:73-76	Włączono badania wyższej jakości
Chua-Tuan JL, Cao D, Iwanicki JL, Hoyte CO. Cardiac sodium channel blockade after an intentional ingestion of lacosamide, cyclobenzaprine, and levetiracetam: Case report. <i>Clin.Toxicol.(Phila)</i> 2015;53:565-568	Włączono badania wyższej jakości
Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. <i>Epilepsia</i> 2010;51:958-967	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych i młodzieży (≥16 lat)
Contin M. Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: Effect of concomitant antiepileptic drugs. <i>Therapeutic Drug Monitoring</i> 2013;35:849-852	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych (≥16 lat).
Dobrin S. Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults. <i>Disease-a-Month</i> 2012;58:708-729	Niewłaściwy typ publikacji: artykuł przeglądowy
Dudley RW, Penney SJ, Buckley DJ. First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. <i>Pediatr Neurol.</i> 2009 Feb;40(2):71-7.	Interwencja: nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa lakozamidu
Galindo-Mendez B. Failure of antiepileptic drugs in controlling seizures in epilepsy: What do we do next? <i>Epilepsy and Behavior Case Reports</i> 2015;4:March, 6-8	Włączono badania wyższej jakości
Garces M, Villanueva V, Mauri JA, et al. Factors influencing response to intravenous lacosamide in emergency situations: LACO-IV study. <i>Epilepsy Behav.</i> 2014;36:144-152	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych (≥18 lat). Interwencja: lakozamid podawano dożylnie.
Geffrey AL, Belt OD, Paolini JL, Thiele EA. Lacosamide use in the treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. <i>Epilepsy Res.</i> 2015;112:72-75	Włączono badania wyższej jakości
Glauser T1, Ben-Menachem E, Bourgeois B., 2013. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. <i>Epilepsia.</i> 2013 Mar;54(3):551-63.	Publikacja dotyczy leczenia nowozdiagnozowanej i nie leczonej wcześniej padaczki
Grosso S, Coppola G, Cusmai R, et al. Efficacy and tolerability of add-on lacosamide in children with Lennox-Gastaut syndrome. <i>Acta Neurol.Scand.</i> 2014;129:420-424	Włączono badania wyższej jakości
Grosso S, Parisi P, Giordano L, di BR, Balestri P. Lacosamide efficacy in epileptic syndromes with continuous spike and waves during slow sleep (CSWS). <i>Epilepsy Res.</i> 2014;108:1604-1608	Włączono badania wyższej jakości
Grosso S, Zamponi N, Bartocci A, et al. Lacosamide in children with refractory status epilepticus. A multicenter Italian experience. <i>Eur.J.Paediatr.Neurol.</i> 2014;18:604-608	Interwencja: lakozamid podawano dożylnie
Guilhoto LM, Lodenkemper T, Gooty VD, et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug-resistant focal epilepsy. <i>Pediatr.Neurol.</i> 2011;44:414-419	Włączono badania wyższej jakości
Gulati P, Cannell P, Ghia T, et al. Lacosamide as adjunctive therapy in treatment-resistant epilepsy in childhood. <i>J.Paediatr.Child Health</i> 2015;51:794-797	Włączono badania wyższej jakości
Haroon A. Antiepileptic drugs prescription utilization behavior and direct costs of treatment in a national hospital of India. <i>Annals of Indian Academy of Neurology</i> 2012;15:289-293	Brak odrębnych wyników dla pacjentów <16 lat.
Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. <i>Epilepsy Behav.</i> 2013;26:182-187	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych.
Heyman E, Lahat E, Levin N, Berkovitch M, Gandelman-Marton R. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy. <i>Eur.J.Paediatr.Neurol.</i> 2012;16:15-19	Włączono badania wyższej jakości
Hillenbrand B, Wisniewski I, Jurges U, Steinhoff BJ. Add-on lacosamide: a retrospective study on the relationship between serum concentration, dosage, and adverse events. <i>Epilepsy Behav.</i> 2011;22:548-551	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych i młodzieży (≥17 lat)
Hudson JD, Guptill JT, Byrnes W, Yates SL, Williams P, D'Cruz O. Assessment of the effects of lacosamide on sleep parameters in healthy subjects. <i>Seizure</i> 2015;25:155-159	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych (≥18 lat).

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Ibrahim GM, Rutka JT, Snead OC, III. Network analysis reveals patterns of antiepileptic drug use in children with medically intractable epilepsy. <i>Epilepsy Behav.</i> 2013;28:22-25	Niewłaściwy typ badania: nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania lakozamidu. Określano dobór leków do schematów leczenia na podstawie analizy sieciowej.
Jackson CF, Makin SM, Baker GA. Neuropsychological and psychological interventions for people with newly diagnosed epilepsy. <i>Cochrane.Database.of Systematic.Reviews</i> 2015	Populacja: w przeglądzie wykluczano badania prowadzone w populacji pediatrycznej.
Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. <i>Cochrane.Database.of Systematic.Reviews</i> 2015;	Interwencja: włączone do przeglądu badania nie dotyczą lakozamidu.
Jaques L, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus: impact on prognosis. <i>Epilepsy Behav.</i> 2012;24:70-73	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych.
Jones GL, Popli GS, Silvia MT. Lacosamide-induced valproic acid toxicity. <i>Pediatr.Neurol.</i> 2013;48:308-310	Włączono badania wyższej jakości
Kamel JT, DeGruyter MA, D'Souza WJ, Cook MJ. Clinical experience with using lacosamide for the treatment of epilepsy in a tertiary centre. <i>Acta Neurol.Scand.</i> 2013;127:149-153	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych.
Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. <i>Acta Neurol.Scand.</i> 2011;123:137-141	Interwencja: lakozamid podawano dożylnie
Kellinghaus C, Berning S, Stogbauer F. Intravenous lacosamide or phenytoin for treatment of refractory status epilepticus. <i>Acta Neurol.Scand.</i> 2014;129:294-299	Interwencja: lakozamid podawano dożylnie
Kim JS, Kim H, Lim BC, et al. Lacosamide as an adjunctive therapy in pediatric patients with refractory focal epilepsy. <i>Brain Dev.</i> 2014;36:510-515	Włączono badania wyższej jakości
Kotov AS, Belova I. Efficacy of epilepsy treatments with different drugs. <i>Zh.Nevrol.Psikhiatr.Im S S Korsakova</i> 2012;112:37-40	Publikacja niedostępna w bazach danych
Lapenta L. Super-Refractory Status Epilepticus: Report of a Case and Review of the Literature. <i>Clinical EEG and Neuroscience</i> 2015;46:335-339	Włączono badania wyższej jakości
Legros B, Depondt C, Levy-Nogueira M, et al. Intravenous lacosamide in refractory seizure clusters and status epilepticus: comparison of 200 and 400 mg loading doses. <i>Neurocrit.Care</i> 2014;20:484-488	Interwencja: lakozamid podawano dożylnie
Loomba RS, Singh AK, Kovach J, Gudausky TM. Lacosamide-induced atrial tachycardia in a child with hypoplastic left-heart syndrome: the importance of assessing additional proarrhythmic risks. <i>Cardiol.Young</i> 2015;25:806-809	Włączono badania wyższej jakości
Lotte J. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. <i>Seizure</i> 2016;35:01	Niedostateczny udział procentowy w kohorcie pacjentów otrzymujących lakozamid.
Mastrangelo M, Celato A. Diagnostic work-up and therapeutic options in management of pediatric status epilepticus. <i>World J.Pediatr.</i> 2012;8:109-115	Niewłaściwy typ publikacji: artykuł przeglądowy
Miskin C. Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Treatment of Children with Refractory Generalized Epilepsy. <i>Journal of Child Neurology</i> 2015;31:925-928	Włączono badania wyższej jakości
Nozile-Firth K. Bizarre semiology and medically intractable seizures. <i>Seminars in Pediatric Neurology</i> 2014;21:154-159	Włączono badania wyższej jakości
Pellock JM, Carman WJ, Thyagarajan V, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review. <i>Neurology.</i> 2012 Oct 2;79(14):1482-9.	Interwencja: nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa lakozamidu
Ramsay RE, Sabharwal V, Khan F, et al. Safety & pK of IV loading dose of lacosamide in the ICU. <i>Epilepsy Behav.</i> 2015;49:340-342	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych.
Riviello J. Treatment of status epilepticus: An international survey of experts. <i>Neurocritical Care</i> 2013;18:193-200	Niewłaściwy typ badania: badanie ankietowe wśród lekarzy .
Sharma VK. Refractory status epilepticus: Febrile Illness Related Epileptic Syndrome (FIREs). <i>International Journal of Epilepsy</i> 2015;2:90-93	Interwencja: lakozamid podawano dożylnie.
Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, Tennison M. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. <i>Seizure</i> 2011;20:586-588	Włączono badania wyższej jakości
Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. <i>J.Med.Econ.</i> 2011;14:299-304	Populacja: analiza wpływu na budżet dotyczy populacji pacjentów dorosłych
Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide--5 years' clinical experience. <i>Epilepsy Res.</i> 2014;108:1385-1391	Włączono badania wyższej jakości
Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. <i>Cochrane.Database.of Systematic.Reviews</i> 2015	Interwencja: przegląd nie dotyczy ocenianej interwencji

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Thodeson D. Practice experience in the treatment of infantile spasms at a tertiary care center. <i>Pediatric Neurology</i> 2014;51:696-700	Interwencja: nie przedstawiono wyników dla lakozamidu.
Thompson K, Pohlmann EB, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. <i>Cochrane.Database.of Systematic.Reviews</i> 2015;	Interwencja: włączone do przeglądu badania dotyczące populacji pediatrycznej nie analizują skuteczności lakozamidu.
Toupin J-F. Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: A retrospective single-centre study. <i>Epileptic Disorders</i> 2015;17:436-443	Włączono badania wyższej jakości
Villanueva V, Lopez-Gomariz E, Lopez-Trigo J, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. <i>Epilepsy Behav.</i> 2012;23:298-304	Nieвозможи do określenia udziału pacjentów <16 lat w kohorcie. Brak odrębnych wyników dla pacjentów <16 lat.
Vishwanath VA, Miller LM, III. What is the right dose of lacosamide in pediatric patients with intractable epilepsy? <i>Epilepsy Behav.</i> 2012;23:396-39	Niewłaściwy typ publikacji: list do redakcji
Vrielynck P. Current and emerging treatments for absence seizures in young patients. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 2013;9:2013	Niewłaściwy typ publikacji: artykuł przeglądowy
Wehner T, Bauer S, Hamer HM, et al. Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmacoresistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy center in Germany. <i>Epilepsy Behav.</i> 2009;16:423-425	Populacja: badanie dotyczy populacji pacjentów dorosłych i młodzieży (≥16 lat)
Whitney R, Callen DJ. Micturition-induced seizures: a rare form of reflex epilepsy. <i>Pediatr.Neurol.</i> 2013;49:61-63	Włączono badania wyższej jakości
Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S, Malm H, Ruuskanen JO. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy.	Populacja: opis przypadku pacjentki dorosłej
Yorns WR, Jr., Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I. Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. <i>J.Child Neurol.</i> 2014;29:23-27	Włączono badania wyższej jakości
Zadeh WW, Escartin A, Byrnes W, et al. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial. <i>Seizure</i> 2015;31:72-79	Niedostateczny udział procentowy pacjentów pediatrycznych w kohorcie.

7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. 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. Data ukończenia: 15 listopada 2013 r.
2. Vimpat® (lakozamid). Leczenie padaczki w III rzucie. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport Nr: AOTM-OT-433-15. Warszawa, styczeń 2012
3. Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. Brak materiałów analitycznych.

7.4. Protokół NICE do oceny włączonych badań prospektywnych, jednoramiennych

Ip.	Pytanie	Pasha	Grosso 2014	Verrotti 2013	Casas-Fernandez 2012	Rastogi 2012	Gavatha 2011
1	Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	0	1	1	1	0	0
2	Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisana/y?	1	1	1	1	0	1
3	Czy jasno sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów?	1	1	1	1	0	1
4	Czy punkty końcowe zostały jasno	1	1	1	1	1	1

lp.	Pytanie	Pasha	Grosso 2014	Verrotti 2013	Casas- Fernandez 2012	Rastogi 2012	Gavatha 2011
	zdefiniowane?						
5	Czy dane były zbierane prospektywnie?	1	1	1	1	1	1
6	Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	0	0	0	0	0	0
7	Czy jasno opisano wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
8	Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	1	1	1	1	0	0
Suma punktów:		6	7	7	7	3	5

Tak = 1 pkt., Nie = 0 pkt.