

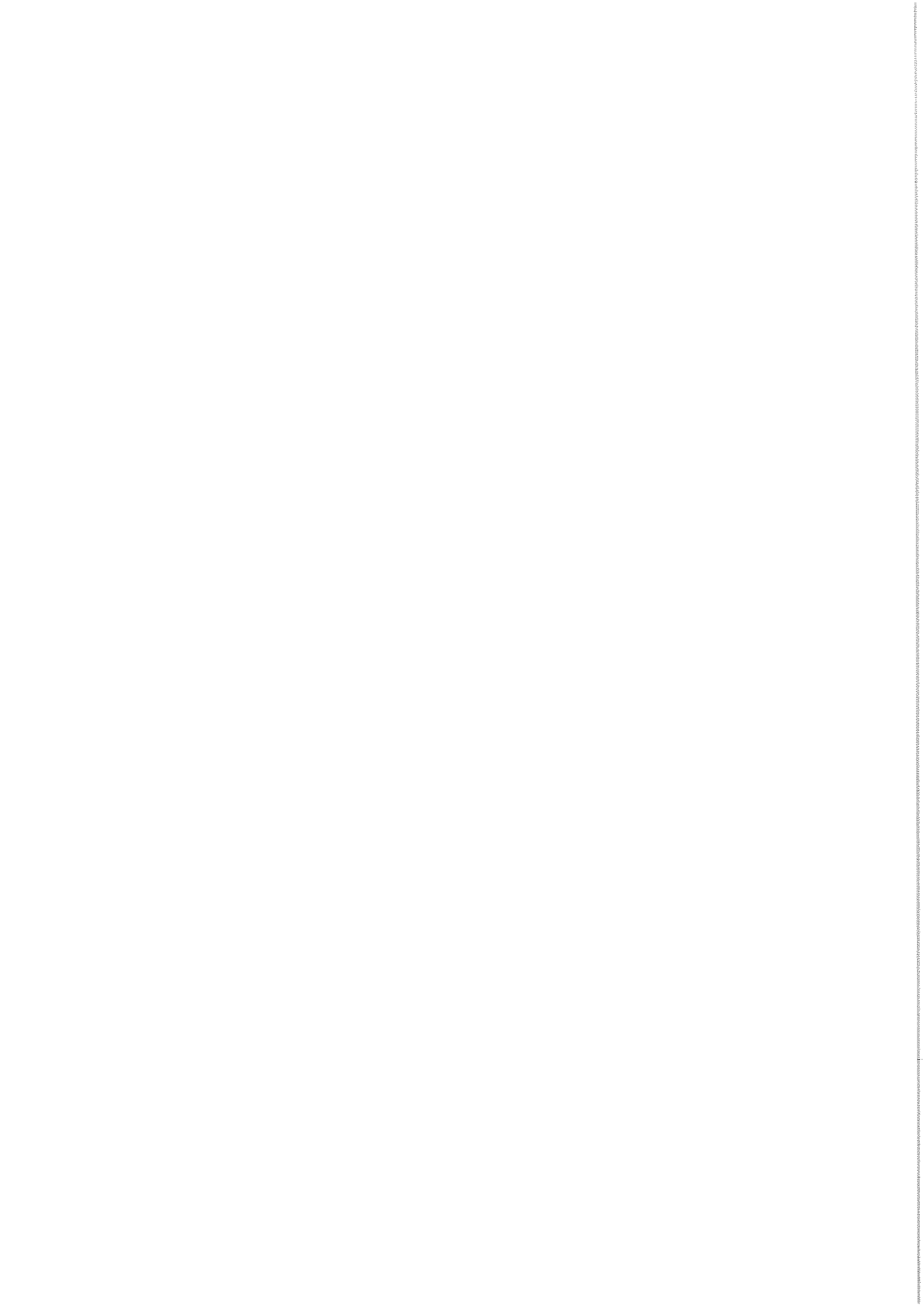
**Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej
w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie
uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat
z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub
nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej
dwóch prób terapii dodanej**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2017



Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax. +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

UCB Pharma Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa (Polska)
tel.: (+48 22) 696 99 20
fax: (+48 22) 745 23 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Piotr Szumieluk
Market Access and Governmental Affairs Manager - Poland
piotr.szumieluk@ucb.com
UCB Pharma Poland/VEDIM
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa
tel.: (+48 22) 596 97 62

Cytowanie: [REDACTED] Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.

Spis treści

Skróty i akronimy	6
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	11
2.1.1 Etiologia i patogenezę	13
2.1.2 Rozpoznawanie	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	21
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia padaczki.....	23
2.1.6.1 Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2011).....	23
2.1.6.2 International League Against Epilepsy (ILAE 2013)	25
2.1.6.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016)	26
2.1.6.4 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012-2016).....	27
2.1.6.5 Podsumowanie	31
2.2 Wybór populacji docelowej	32
3 Interwencja	33
3.1 Charakterystyka interwencji.....	33
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	34
3.1.1.1 Przeciwwskazania.....	34
3.1.1.2 Przedawkowanie	34
3.1.1.3 Działania niepożądane	34
3.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii.....	36
3.1.1.5 Kompetencje personelu	36
3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach	36
3.2.1 Warunki refundacji dla leku Briviact®	36
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla brywaracetamu.....	37
3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	42

3.2.4 Refundowane technologie medyczne	43
3.3 Komparatory	45
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	45
3.3.2 Charakterystyka lakozamidu	46
3.3.2.1 Mechanizm działania	47
3.3.2.2 Zarejestrowane wskazania	47
3.3.2.3 Dawkowanie i sposób podania	47
3.3.2.4 Przeciwwskazania	48
3.3.2.5 Przedawkowanie	48
3.3.2.6 Działania niepożądane	49
3.3.3 Rekomendacje refundacyjne – wcześniejsze oceny przez AOTMiT	52
3.4 Efekty zdrowotne	54
3.5 Rodzaj i jakość dowodów	55
4 Podsumowanie	56
Spis tabel	57
Spis rycin	58
Piśmiennictwo	59

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LPP	leki przeciwpadaczkowe
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Briviact (brywaracetam) w leczeniu padaczki.

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do wstępowania napadów padaczkowych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

Padaczka dotyka ludzi w każdym kraju na świecie. Roczną zapadalność na padaczkę w krajach rozwiniętych szacuje się na 24-53 przypadki na 100 000 osób, a roczną zapadalność w odniesieniu do standardowej populacji świata na 61/100 000 osób¹.

Ocenia się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tys. osób, a wskaźnik rozpowszechnienia padaczki wynosi około 1% populacji². Zgodnie z danymi przedstawionymi w rekomendacjach Prezesa AOTM z lipca 2012 roku, przyjmując 1% jako wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100-120 tysięcy osób. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką w wieku powyżej 18 lat w 81,31% przypadków³. Ponadto mając na uwadze dane przedstawione w projekcie pt. „**Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski**”⁴, szacuje się, że **na padaczkę chorowało w 2014 roku w Polsce około 514,1 tys. osób**.

Celem terapii jest całkowita kontrola napadów padaczkowych, którą udaje się uzyskać jedynie u części chorych, w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leku. U 20-30% chorych napady nie poddają się leczeniu (padaczka lekooporna) lub są trudne do opanowania, albo terapia powoduje poważne działania niepożądane. Chorzy z tymi postaciami choroby stanowią populację, dla której w obrębie schorzenia istnieją największe niezaspokojone potrzeby.

Cel leczenia wprost przekłada się na ocenę leczenia w praktyce klinicznej jak i punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych, m.in. zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, które są powszechnie przyjmowane za pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych.

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

monoterapii padaczki ogniskowej z lub bez wtórnego uogólnienia są: **karbamazepina, walproinian, okskarbazepina, lamotrygina, lewetyracetam**. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie innych leków, takich jak **gabapentyna, topiramát, klobazam**. Zmianę leków należy przeprowadzić poprzez stopniowe zwiększanie dawki nowego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie również stopniowe wycofanie pierwszego leku.

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

Ze względu na uwarunkowania refundacyjne, w Polsce wyodrębniono osobną linię leczenia padaczki lekoopornej, tj. w ramach terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. W tej grupie aktualnie refundowany jest tylko jeden lek – lakoamid.

Obecnie w Polsce produkt **Briviact®** (brywaracetam) **nie jest objęty refundacją**.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania brywaracetamem ze środków publicznych w leczeniu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w ramach refundacji aptecznej. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne pozycjonuje stosowanie brywaracetamu w podobnie miejscu jak lakoamid, stąd naturalnych komparatorem dla brywaracetam jest lakoamid.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest **ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa** stosowania brywaracetamu (Briviact) w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką w porównaniu z lakoamidem.

Określony w ramach niniejszej analizy **schemat PICO(S)** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy w wieku od 16 lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej
Interwencja (I)	brywaracetam (Briviact®, UCB Pharma)
Komparator (C)	lakoamid (Vimpat®, UCB Pharma)
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych; • odsetek chorych u których nie wystąpiły napady padaczkowe. <p>ocena bezpieczeństwa, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • pozostałe zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, ○ zawroty głowy z uczuciem wirowania, ○ zmęczenie, ○ ból głowy, ○ senność, ○ zapalenie nosogardzieli, ○ nudności, ○ zakażenia górnych dróg oddechowych, ○ wymioty.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych **Briviact® (brywaracetam)** w leczeniu padaczki.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Briviact w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S)⁵.

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do wstępowania napadów padaczkowych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu, co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie.

Według praktycznej definicji padaczki zaproponowanej w 2014 r. przez International League Against Epilepsy (ILAE) padaczka to choroba mózgu spełniająca 1 z następujących kryteriów:

- 1) ≥ 2 nieprovokowane lub odruchowe napady padaczkowe, występujące w odstępie >24 h
- 2) 1 nieprovokowany lub odruchowy napad padaczkowy, gdy ryzyko wystąpienia kolejnego napadu jest duże (tzn. $\geq 60\%$ i podobne do ryzyka nawrotu po 2 napadach nieprovokowanych)
- 3) rozpoznano swoisty zespół padaczkowy.

Napady nieprovokowane są spowodowane samoistnymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytnego bodźca lub pod wpływem bodźca, który w normalnych warunkach nie wywołuje napadów. Występują u osób z trwale i patologicznie obniżonym progiem drgawkowym.

Napady odruchowe występują w reakcji na określone bodźce (np. świetlne lub dźwiękowe), zawsze takie same u danego chorego.

Napad padaczkowy wywołany przemijającym czynnikiem, czasowo obniżającym próg drgawkowy, określany jest mianem **napadu prowokowanego**. Taki napad występuje w krótkim czasie (zwykle nie później niż w ciągu tygodnia) od ostrego uszkodzenia mózgu lub zadziałania innego niekorzystnego czynnika na mózg i nie jest objawem padaczki⁶.

Padaczka lekooporna

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2011 roku padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzają do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Ważne jest kryterium minimalnego czasu trwania remisji: 12 miesięcy lub trzykrotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

odpowiada 95% przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybieramy okres dłuższy².

Klasyfikacja padaczek stanowi złożony problem i podlega ciągłej modyfikacji. Uproszczoną klasyfikację padaczek i zespołów padaczkowych według ILAE przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2 Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg International League Against Epilepsy.

<p>I. idiopatyczne zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione)</p> <p>A. łagodne drgawki okresu noworodkowego</p> <p>B. łagodna padaczka okresu dziecięcego</p> <p>1. z iglicami z okolicach centralno-skroniowych</p> <p>2. z iglicami w okolicach potylicznych</p> <p>C. padaczka z napadami nieświadomości wieku dziecięcego lub młodzieńczego</p> <p>D. padaczka miokloniczna wieku młodzieńczego (w tym uogólnione napady toniczno-kloniczne w czasie budzenia się)</p> <p>E. padaczka idiopatyczna, nieokreślona</p>
<p>II. objawowe zespoły padaczkowe (zlokalizowane lub uogólnione)</p> <p>A. zespół Westa (napady zgięciowe)</p> <p>B. zespół Lennoxa i Gastauta</p> <p>C. wczesna encefalopatia miokloniczna</p> <p>D. padaczka częściowa ciągła</p> <p>1. zespół Rasmussena</p> <p>2. postać ograniczona</p> <p>E. nabyta afazja padaczkowa (zespół Landaua i Kleffnera)</p> <p>F. padaczka płata skroniowego</p> <p>G. padaczka płata czołowego</p> <p>H. padaczka płata potylicznego</p> <p>I. inne padaczki objawowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone</p>
<p>III. inne zespoły padaczkowe, zlokalizowane lub uogólnione, nieokreślone</p> <p>A. drgawki gorączkowe plus</p> <p>B. padaczka odruchowa (np. pierwotna padaczka związana z czytaniem)</p> <p>C. inne nieokreślone zespoły</p>
<p>Wg propozycji ILAE z 2010 roku zmieniono dotychczasowy podział etiologiczny padaczek (idiopatyczne, objawowe i skrytopochodne) na: uwarunkowane genetycznie, uwarunkowane zmianami strukturalnymi</p>

lub metabolicznymi (spowodowane nabytymi czynnikami uszkodzającymi OUN) oraz o nieznaney etiologii. Zamiast określenia „łagodne” proponuje się używanie terminu „ustępujące samoistnie” lub „podatne na leczenie farmakologiczne”.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Istota padaczki polega na napadowym, nawracającym, samopodtrzymującym się zaburzeniu funkcji mózgu, charakteryzującym się nadmiernymi, synchronicznymi wyładowaniami elektrycznymi grup neuronów⁷.

Zaburzenia wyładowań neuronów w mózgu mogą być miejscowe lub dotyczyć całej kory mózgowej⁸. Napady padaczkowe określa się mianem **pierwotnie uogólnionych**, gdy nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady uznaje się najczęściej za idiopatyczne, przypuszczalnie jednak duże znaczenie odgrywają czynniki genetyczne (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Występowanie napadów pierwotnie uogólnionych zależy także od dojrzałości mózgu (np. stopnia jego mineralizacji), co tłumaczy silny związek wielu padaczek i zespołów padaczkowych z określonymi przedziałami wiekowymi u dzieci i młodzieży⁶.

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 (np. przez guz, uraz, proces zwyrodnieniowy itp.). Napad powstający w ściśle zlokalizowanym ognisku padaczkowym określa się mianem **częściowego (ogniskowego)**⁶. O mechanizmie powstawania napadów częściowych wiadomo znacznie mniej niż o etiologii napadów uogólnionych, chociaż są one najczęściej występującymi napadami u osób dorosłych⁹. Napady częściowe są najczęściej objawowe. Dostępne metody neuroobrazowe bywają jednak niewystarczające do wykrycia niewielkich zmian (np. dysplazji korowej), tworzących ognisko padaczkowe. W takim przypadku, gdy nie wykryto przyczyny objawowej, ale obraz napadów za nią przemawia, ich etiologię określa się jako skrytopochodną.

Napady częściowe mogą przekształcać się w napady toniczno-kloniczne lub wtórnie uogólnione¹⁰, na skutek rozprzestrzeniania się na całą korę mózgową wyładowań początkowo ograniczonych jedynie do ogniska padaczkowego. Takie napady nazywa się **częściowymi wtórnie uogólnionymi**⁶.

2.1.2 Rozpoznawanie

Badania pomocnicze

1. EEG

Najważniejsze badanie diagnostyczne w padaczce, 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 wodnej. U 10-40% chorych w rutynowym EEG nie stwierdza się zmian padaczkowych, co nie wyklucza rozpoznania padaczki. Stosowane rutynowo metody aktywacji (hiperwentylacja, stymulacja przerywanym bodźcem świetlnym, sen lub pozbawienie snu), jak i wydłużenie czasu badania (badanie wideo-EEG, 24-godzinne badanie EEG metodą Holtera) zwiększają prawdopodobieństwo zarejestrowania wyładowań napadowych napadów klinicznych potwierdzających rozpoznanie padaczki. Napadowe nieprawidłowości w zapisie EEG bez współistniejących napadów klinicznych nie stanowią podstawy do rozpoznania padaczki. Napadowe nieprawidłowości w zapisie EEG bez współistniejących napadów klinicznych potwierdzających rozpoznanie padaczki

2. Badania neuroobrazowe

- 1) TK – jest znacznie mniej dokładna niż MR, ale pozwala wykryć przyczyny napadów objawowych wymagające pilnej interwencji (np. krwiak pourazowy, guz mózgu).
- 2) MR – ułatwia określenie etiologii padaczki, jeżeli jej przyczyną są anatomiczne nieprawidłowości w mózgu; jest podstawą do rozważenia zabiegu chirurgicznego w przypadku padaczki odpornej na leczenie farmakologiczne.
- 3) badania czynnościowe (czynnościowe badania MR, PET, SPECT) – umożliwiają wykrycie ogniska padaczkowego, które nie wykazuje zmian strukturalnych, ale cechuje się zmianami metabolizmu i/lub miejscowego przepływu krwi.

3. Badania laboratoryjne

Pozwalają wykryć zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie leków przeciwpadaczkowych u chorego z rozpoznaną padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów.

Postępowanie diagnostyczne

W pierwszej kolejności należy wykluczyć przyczyny objawowe, szczególnie te wymagające pilnej interwencji (badania neuroobrazowe, odpowiednie badania laboratoryjne). Następnie należy określić typ napadów padaczkowych oraz postać padaczki lub zespołu padaczkowego. Najbardziej przydatne w tym celu są dane z wywiadu oraz wyniki EEG.

Wywiad (na podstawie relacji świadków) powinien uwzględniać okoliczności i przebieg napadu: napad prowokowany vs nieprowokowany, początek uogólniony vs ogniskowy (czy drgawki objęły od razu ciało, czy były ograniczone do określonej części ciała), zwrot gałek ocznych, utrata lub zaburzenia świadomości, objawy ponapadowe (senność, przemijający niedowład); czy pacjent choruje na padaczkę lub inne choroby; jakie leki przyjmuje (w tym leki przeciwpadaczkowe).

Rozpoznanie różnicowe

- 1) omdlenia i zaburzenia rytmu serca
- 2) zaburzenia ruchowe – mioklonie, napadowa choreoatetoza
- 3) migrena
- 4) zespół hiperwentylacji
- 5) napady paniki
- 6) narkolepsja i bezdech senny
- 7) katapleksja
- 8) przejściowa niepamięć całkowita
- 9) przemijające napady niedokrwienia mózgu
- 10) napady psychogenne⁶.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Napady **częściowe** dzielą się na:

- częściowe proste, w przebiegu których nie występują zaburzenia świadomości;
- częściowe złożone, z definicji połączone z zaburzeniami świadomości, świadczące o obustronnym pojawianiu się wyładowań napadowych¹¹.

Objawy napadu częściowego mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne⁶. 70-80% napadów częściowych złożonych powstaje w płacie skroniowym.

Subiektywnym lub widocznym dla innych przejawem napadu częściowego prostego może być prawie każdy objaw: pojedyncze objawy ruchowe i czuciowe lub złożone zaburzenia emocjonalne, a także objawy psychiczne (z urojeniami i halucynacjami) oraz poznawcze¹².

Objawy napadu **częściowego prostego**:

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

- zaburzenia równowagi (wrażenie upadania lub zawroty głowy);
- zaburzenia czynności wegetatywnych;
- zaburzenia słuchowe, węchowe;
- sensacje w obrębie nadbrzusza i klatki piersiowej;
- lęk, depersonalizacja, wyobcowanie, złudzenie powiększania się lub pomniejszania otoczenia⁶.

Objawy napadu **częściowego złożonego**:

- napad często rozpoczyna się jak częściowy prosty, potem jednak dołączają się zaburzenia świadomości (ograniczenie lub utrata świadomości);
- wykonywanie stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności (automatyzmy);
- omamy wzrokowe lub słuchowe;
- po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości⁶.

Podczas napadu **częściowego wtórnie uogólnionego** wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową, powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione⁶.

Napady padaczkowe mogą różnić się intensywnością oraz częstością występowania – od mniej niż jednego napadu w roku do kilku napadów dziennie¹³.

Poniżej przedstawiono 4 główne kategorie rokownicze:

- padaczki łagodne (20-30%) – często brak konieczności leczenia, remisja spontaniczna po kilku latach;
- padaczki farmakowrażliwe (30%) – łatwa kontrola napadów po zastosowaniu leczenia, często remisja spontaniczna po kilku latach;
- padaczki farmakozależne (20%) – kontrola napadów pod wpływem leczenia, remisja spontaniczna mało prawdopodobna;
- padaczki lekooporne (13-17%) – złe rokowanie².

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

Stosowanie głębokiej stymulacji mózgu w zakresie jądra przedniego wzgórze może przynieść dodatkową kontrolę napadów padaczkowych o 30-60% w uzupełnieniu farmakoterapii^{2,14}.

Rokowanie zależy od tego, czy na początku choroby mamy do czynienia z izolowanym napadem padaczkowym, czy też z licznymi napadami. U chorych z pojedynczym napadem na początku choroby częściej występuje przynajmniej jednoroczna remisja niż u chorych z początkowo mnogimi napadami. W tej pierwszej grupie częściej można zakończyć trwające zwykle od 3 do 5 lat leczenie przeciwpadaczkowe¹⁵. Rokowanie z reguły jest gorsze u chorych z napadami częściowymi i mieszanymi. Im dłużej trwa padaczka, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo ustąpienia napadów. Nawrót po remisji następuje rzadko. Padaczka jest częstą przyczyną różnego typu urazów (głównie urazów głowy, szyi, uszkodzeń twarzy i języka, poparzeń), ale rzadko stwarza bezpośrednie zagrożenie dla życia. Padaczka jest związana ze zwiększonym ryzykiem śmierci w przebiegu chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym guzów i infekcji, urazów (utonięcia, oparzenia), stanem padaczkowym, ale również w związku z samobójstwami¹³. W celu zmniejszenia codziennego ryzyka, pacjenci powinni unikać prowadzenia i obsługi maszyn, pływania, pracy z ogniem lub na wysokościach, gdyż przypadki śmiertelne związane są głównie z napadami przebiegającymi z niespodziewaną utratą świadomości w tego typu sytuacjach. Pozostały odsetek zgonów stanowi nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (SUDEP – *sudden unexpected death in epilepsy*). Mechanizm SUDEP nie jest dokładnie znany, ale sugeruje się możliwość wystąpienia arytmii, obrzęku płuc i uduszenia w trakcie napadu. Przyjmowanie leków znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo jego wystąpienia¹⁶.

Zgodnie z opracowaniem Szczeklik 2016 u ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ~30% chorych występuje jednak padaczka lekooporna.

Odstawienie leków przeciwpadaczkowych można rozważyć u chorego pozostającego bez napadów od $\geq 2-3$ lat, a w przypadku nawracających napadów – po upływie 5 lat od ostatniego epizodu napadowego. Leki odstawia się stopniowo w ciągu 6-12 mies., pod kontrolą EEG. Nie należy odstawiać leków przeciwpadaczkowych u chorych na padaczki najprawdopodobniej uwarunkowane genetycznie, wiążące się z bardzo dużym ryzykiem nawrotu, takie jak młodzieńcza padaczka miokloniczna z napadami toniczno-klonicznymi lub padaczka z napadami toniczno-klonicznymi po obudzeniu się.

Zgodnie z nową definicją ILAE ustąpienie padaczki można stwierdzić w następujących sytuacjach:

- 1) pacjent miał w przeszłości rozpoznany zespół padaczkowy związany z wiekiem, ale obecnie jest w wieku przekraczającym górną granicę okresu występowania tego zespołu

2) pacjent nie ma napadów od ≥ 10 lat i od ≥ 5 lat nie przyjmuje leków przeciwpadaczkowych.

Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w ogólnej populacji. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%) lub samobójstwo (7-22%); w $>10\%$ przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnej przyczyny. Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami⁶.

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Padaczka dotyka ludzi w każdym kraju na świecie. Roczną zapadalność na padaczkę w krajach rozwiniętych szacuje się na 24-53 przypadki na 100 000 osób, a roczną zapadalność w odniesieniu do standardowej populacji świata na 61/100 000 osób¹.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu Szczeklik 2016 w krajach rozwiniętych roczną zapadalność na padaczkę szacuje się na 50-70 przypadków na 100 tys. osób. Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego z częstością występowania ok. 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się przed 16. rokiem życia. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki u chorych w wieku powyżej 65 r.ż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp².

Padaczka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów somatycznych, wegetatywnych i psychicznych, który może występować na podłożu różnych zmian morfologicznych i metabolicznych mózgu. Jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego¹⁷. Padaczka występuje 10-krotnie częściej niż stwardnienie rozsiane i 100-krotnie częściej niż choroby neuronu ruchowego. Wskaźnik występowania padaczki jest podobny do wskaźnika występowania chorób naczyniowych mózgu¹⁸. Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego napadu padaczkowego w życiu, łącznie z napadami gorączkowymi, ocenia się na 8% dla ogólnej populacji każdego społeczeństwa.

Ocenia się, że w Polsce na padaczkę choruje około 300-400 tys. osób, a wskaźnik rozpowszechnienia padaczki wynosi około 1% populacji². Zachorowalność na poziomie 1% odpowiada zachorowalności na schizofrenię¹⁹ czy migotania przedsionków⁶ i kształtuje się podobnie jak w innych krajach europejskich i Ameryce Północnej. Roczny współczynnik nowych zachorowań ocenia się na 40-70 na 100 000 osób. Zachorowalność na padaczkę jest nieznacznie wyższa u mężczyzn i wyraźnie wyższa u dzieci oraz osób powyżej 65. roku życia. Współczynniki zapadalności są wysokie w pierwszym roku życia – od 72 do 250 na 100 000, następnie częstość występowania napadów w tej grupie maleje. U dorosłych wynosi od 30 do 40 na 100 000 i ponownie zaczyna wzrastać do 150 na 100 000 w grupie osób powyżej 60. roku życia i do 250 na 100 000 na rok w grupie

powyżej 85. roku życia. Może to mieć związek z chorobami naczyniowymi mózgu, chorobą Alzheimera, nowotworami mózgu.

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

U 70-80% chorych skuteczny jest jeden z ponad 20 obecnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych. U pozostałych 20-30% chorych napady nie poddają się jednak leczeniu (padaczka lekooporna) lub są trudne do opanowania, albo terapia powoduje poważne działania niepożądane^{6,2}.

Według Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii zawartym w stanowisku AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r., w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000 osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55 000 – 60 000 osób, w tym u ok. 30 000 – 40 000 osób powyżej 16 r.ż., choroba jest oporna na leczenie²⁰.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rekomendacjach Prezesa AOTM z lipca 2012 roku, przyjmując 1% jako wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tysięcy osób. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką w wieku powyżej 18 lat w 81,31% przypadków³.

Na podobne wartości tj. 120-130 tys. chorych z padaczką lekooporną wskazał Prezes AOTM w rekomendacji nr 167/2013 z dnia 25 listopada 2013 r²¹.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „**Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski**”⁴, w Polsce było 37,65 tys. hospitalizacji z powodu padaczki (co stanowiło 11,7% hospitalizacji z analizowanej grupy). Zróżnicowany jest wskaźnik udziału tej podgrupy chorób między województwami (od 6,3% w województwie podlaskim do 14,7% w województwie małopolskim), przy czym występują istotne migracje pomiędzy województwami (nawet do 22,1% hospitalizacji pacjentów poniżej 18 r.ż. spoza województwa w woj. mazowieckim), co przejawia się wysokimi wskaźnikami hospitalizacji w tych województwach na 100 tys. populacji. W Polsce 1012 (6,1%) dzieci jest ponownie przyjmowana do dowolnego szpitala z rozpoznaniem z analizowanej grupy chorób w ciągu 30 dni, co jest jednym z najwyższych obserwowanych wskaźników rehospitalizacji w analizowanej grupie.

Zwraca uwagę odsetek raportowanych w Polsce badań USG przezczaszkowa - doppler (9,6%). Co więcej, w przypadku 15,3% hospitalizacji z JGP A67 nie wykonano badania wideo EEG, a wykonano USG.

Analiza dostępnych danych z NFZ nie pozwala na całościową ocenę opieki nad chorymi z padaczką w Polsce, w tym dostępności do leczenia operacyjnego z uwzględnieniem implantacji stymulatorów nerwu błędnego. Zwraca uwagę brak raportowania konsultacji psychologicznych niezbędnych do diagnostyki różnicowej padaczki, co jest prawdopodobnie wynikiem braku wymogu raportowania w celu rozliczenia danych grup JGP. Dodatkowo, brak jest dostępnych danych do analizy przeprowadzonej diagnostyki różnicowej u pacjentów z niepadaczkowymi zaburzeniami napadowymi (np. psychogennymi napadami rzekomopadaczkowymi). Aktualny system raportowania nie uwzględnia kosztownych procedur, takich jak kwalifikacja pacjentów do leczenia dietą ketogeniczną, ani samego leczenia dietą ketogeniczną, stąd też nie można dokonać analizy ich stosowania.

Zwracają uwagę również zróżnicowane odsetki śmiertelności wewnątrzszpitalnej w stanie padaczkowym. W przypadku dorosłych było to od 2,3% w województwie dolnośląskim do 21,1% w województwie lubelskim. Jedynie 2 województwa raportowały zgony wewnątrzszpitalne dzieci z rozpoznaniem stanu padaczkowego.

Ponadto zgodnie z projektem „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”, **zapadalność rejestrowana*** na 100 tys. ludności w Polsce wynosiła w przypadku padaczki w 2014 roku **127,2** natomiast wskaźnik **chorobowości rejestrowanej†** był na poziomie **1 336,6**.

Dodatkowo do oszacowania liczby chorych na padaczkę w Polsce przyjęto za GUS, że szacunkowa liczba ludności Polski w końcu 2014 roku wynosiła 38 461,8 tys.

Mają na uwadze powyższe dane szacuje się, że **na padaczkę chorowało w 2014 roku w Polsce około 514,1 tys. osób.**

Koszty społeczne padaczki

Na całość kosztów finansowych leczenia padaczki składa się wiele elementów, z czego farmakoterapia to jedynie 34,8% ogółu kosztów, co stanowi mniejsze obciążenie budżetu niż tzw. „koszty społeczne” padaczki stanowiące 38,1% całości wydatków.²²

Europejskie badania wskazują, że około 47% osób chorych na epilepsję zdolnych do pracy pozostaje bez żadnego zatrudnienia. Trudności w uzyskaniu pracy lub jej utrata są jedną

* wskaźnik zapadalności rejestrowanej - liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana będzie obliczana dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009–2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku, gdy reguły zdefiniowane przez ekspertów dotyczą większej liczby wystąpień pacjenta w systemie niż jedna). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie będzie uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

† wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 r.

z przyczyn występowania depresji. Badania brytyjskie wykazały, że ponad 60% pacjentów w czasie poszukiwania pracy odczuwa wstyd przyznając się do swojej choroby.²²

Według badania przeprowadzonego przez TNS Polska zainicjowanego przez Polskie Towarzystwo Epileptologii i firmę UCB (luty-marzec 2013 r.) pt. „**Zrozumieć padaczkę w pracy**”, 40% chorych na padaczkę w Polsce pracuje zawodowo. To niewielki odsetek, biorąc pod uwagę wskaźnik zatrudnienia w Polsce, który w IV kwartale 2012 r. wśród osób w wieku produktywnym wynosił 65,7%. Ponadto 73% ankietowanych chorych przyznało, że padaczka jest powodem wielu obaw i lęków w codziennym życiu i ogranicza m.in. zdobywanie wykształcenia, rozwijanie zainteresowań, spełnianie funkcji społecznych oraz wpływa na zatrudnienie i utrzymanie pracy.²³

Ponadto padaczka wg danych ZUS z 2011 r. była w pierwszej 20 najczęstszych jednostek chorobowych powodujących niezdolność do pracy i generujących najwyższe wydatki związane z tą niezdolnością.²³

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Większość napadów trwa krótko (<2 min) i ustępuje samoistnie. Jeśli napad utrzymuje się ponad 5 min, do chwili uzyskania pomocy medycznej, należy postępować jak w stanie padaczkowym.

Leczenie stanu padaczkowego

Według wytycznych EFNS (2010) w stanie padaczkowym drgawkowym istotne jest szybkie wdrożenie leczenia, jeśli to możliwe – już w drodze do szpitala: można podać *i.v.* 2 mg **lorazepanu** lub 5 mg **diazepamu**. Ostatnio wykazano, że jeszcze skuteczniejszy może być **midazolam** w dawce 10 mg podawany *i.m.*, co jest dodatkową zaletą w przypadku trudności z uzyskaniem dostępu do żyły.

Schemat postępowania w szpitalu (postępowanie ogólne i początkowe leczenie w stanie padaczkowym drgawkowym i stanie padaczkowym napadów częściowych złożonych jest takie same):

- 1) zapewnić drożność dróg oddechowych, podać tlen, monitorować (za pomocą gazometrii) utlenowanie krwi i ewentualny rozwój kwasicy, EKG i ciśnienie tętnicze
- 2) uzyskać dostęp do żyły i podłączyć wlew 0,9% NaCl
- 3) wykonać pilnie oznaczenia stężenia w surowicy leków przeciwpadaczkowych, glukozy, enzymów wątrobowych, mocznika, kreatyniny, morfologii krwi, badania toksykologiczne (zabezpieczyć także próbkę moczu)
- 4) podać *i.v.* 50 ml 40% roztworu glukozy oraz *i.m.* 100 mg tiaminy (witaminy B1)
- 5) podać *i.v.* **lorazepam** w dawce 0,1 mg/kg mc. lub 4 mg i powtórzyć dawkę po 10 min; zamiennie można podać na początku *i.v.* **diazepam** 20 mg; jeżeli nie uda się

opanować stanu padaczkowego, dawkę można powtórzyć po 5 min i następnie podać *i.v.* **fenytoinę** w dawce 18 mg/kg mc. w szybkim wlewie 50 ml/min (w czasie wlewu fenytoiny należy monitorować EKG i ciśnienie tętnicze ze względu na duże ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i hipotensji). Zamiast **fenytoiny** można rozważyć zastosowanie **kwasy walproinowego** *i.v.* (bolus 15 mg/kg mc., następnie wlew ciągły 1 mg/kg/h przez 5- 6 h), co jest prawdopodobnie równie skuteczne, a wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem niepożądanych działań sercowo-naczyniowych.

W razie nieskuteczności powyższego postępowania w stanie padaczkowym drgawkowym należy kontynuować leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej i rozważyć znieczulenie ogólne z użyciem **midazolamu**, propofolu lub barbituranów.

W stanie padaczkowym napadów częściowych złożonych znieczulenie ogólne należy odroczyć; stosuje się inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak **fenobarbital** (20 mg/kg mc. *i.v.* z szybkością 50 mg/min), **kwasy walproinowy** (25-45 mg/kg mc. *i.v.* z szybkością 6 mg/kg mc./min); można także rozważyć podanie **lewetyracetamu** (1000-3000 mg *i.v.* we wstrzyknięciu w ciągu 15 min) lub **topiramatu** (*p.o.* przez zgłąbnyk żołądkowy 150-750 mg 2 x dz.).

Leczenie przewlekłe (zapobiegawcze)

Zazwyczaj jest złożone, dlatego na ogół zleca je i prowadzi neurolog. Z leków starszej generacji stosuje się najczęściej **karbamazepinę** i pochodne kwasu walproinowego (znacznie rzadziej [w Polsce] **fenobarbital**, **prymidon** lub **fenytoinę**). Od lat 90 XX w. wprowadzone są kolejne leki nowej generacji (m.in. **lamotrygina**, **topiramatu**, **okskarbazepina**, **lewetyracetm**, **gabapentyna**, **tiagabina**, **pregabalina**, **lakoamid**, **wigabatryna** i **retygabina**), które wykazują podobną skuteczność jak leki starsze, ale na ogół cechują się korzystniejszą farmakokinetyką i lepszą tolerancją (np. rzadziej powodują odczyny uczuleniowe). Nowe leki mają również inne niż dotychczas znane mechanizmy działania, dzięki czemu mogą być dobrą alternatywą w przypadku nieskuteczności leków starszej generacji i/lub w trudnych sytuacjach klinicznych (padaczka lekooporna, współistniejące choroby).

Decyzja o rozpoczęciu leczenia przeciwpadaczkowo zależy od bilansu ryzyka nawrotu niebezpiecznych lub uciążliwych dla chorego napadów i wystąpienia krótkoterminowych lub odległych niepożądanych skutków farmakoterapii. Leczenie zwykle trwa wiele lat, często przez całe życie. Wybór leczenia przeciwpadaczkowego zależy głównie od typu napadów, postaci padaczki lub zespołu padaczkowego oraz tolerancji leku i powinien być dostosowany indywidualnie do potrzeb chorego. Dodatkowe znaczenie mogą mieć współistniejące choroby, wiek i płeć.

Leczenie rozpoczyna się jednym z leków pierwszego wyboru, do których należą leki starszej generacji (**karbamazepinę** i **pochodne kwasu walproinowego**) oraz niektóre

nowsze leki, w Polsce głównie **lewetyracetam** i **lamotrygina**. Ważne jest dobranie odpowiedniego leku dla przeważającego typu napadów występujących u pacjenta, np. w leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych szczególnie skuteczne są pochodne kwasu walproinowego lub lamotrygina, a w leczeniu napadów częściowych (ogniskowych) – karmabazepina. Niewłaściwie dobrany lek przeciwpadaczkowy może się okazać nieskuteczny, a nawet spowodować paradoksalne nasilenie napadów. W razie braku pożądanego efektu terapeutycznego można dokonać zmiany na inny z leków pierwszego wyboru, a w dalszej kolejności zastosować dodatkowo lek drugiego lub trzeciego wyboru w terapii dodanej.

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia padaczki

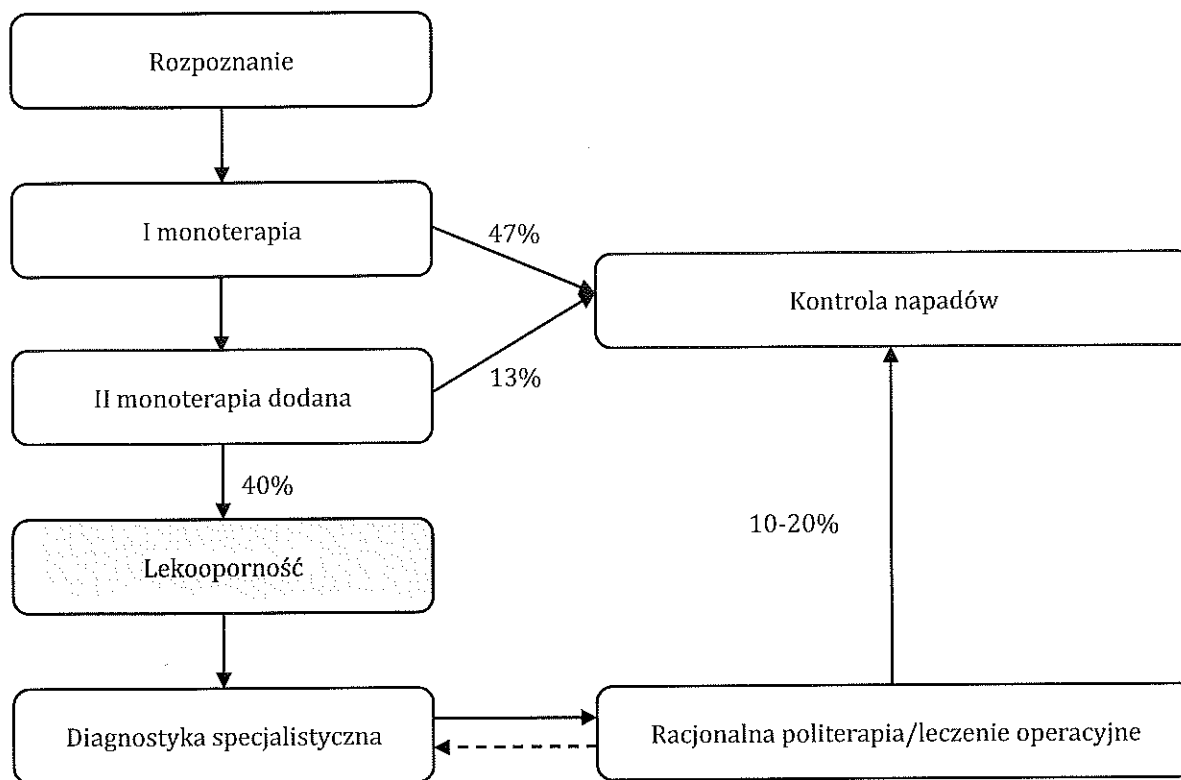
Wyszukiwanie przeprowadzono w 4.01.2017 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2011)
- International League Against Epilepsy (ILAE 2013)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012-2016)

2.1.6.1 Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE 2011)

Standardy diagnostyki i leczenia padaczki w Polsce po raz pierwszy zostały opracowane w 2000 roku przez 9-osobową komisję powołaną przez Prezesa Polskiego Towarzystwa Epileptologii i opublikowane w 2002 roku²⁴. Wytyczne te zostały zaktualizowane 2011 roku^{2,25}. Ogólny schemat postępowania w leczeniu padaczki przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 1. Schemat postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011.²



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

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

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

Lek brywaracetam został zarejestrowany 14.01.2016, dlatego też nie uwzględniono go w schemacie postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011.

Tab. 3. Wytyczne leczenia napadów ogniskowych wg wytycznych PTE 2011.²

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

2.1.6.2 International League Against Epilepsy (ILAE 2013)

W wytycznych *International League Against Epilepsy* (ILAE) z 2013 r. zaktualizowano zalecenia z 2006 r. dotyczące rozpoczęcia leczenia farmakologicznego napadów padaczkowych w zależności od grupy wiekowej pacjentów oraz skuteczności i efektywności dowodów naukowych, na których opierają się wytyczne²⁶.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia ILAE z 2013 roku dotyczące leków stosowanych w leczeniu napadów częściowych u dorosłych, dzieci i osób starszych.

Brak odniesienia w wytycznych ILAE z 2013 roku do brywaracetamu wynika z faktu, iż lek został zarejestrowany przez EMA dn. 14.01.2016 r.

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

Tab. 4. Wytyczne leczenia napadów częściowych wg ILAE.

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

*poziomy dowodów naukowych.

2.1.6.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016)

Wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2004 r. ostatnio zaktualizowano i opublikowano w lutym 2016 r. uwzględniając nowe standardy diagnostyki i leczenia padaczki oraz nowe leki dostępne na rynku^{27,28}.

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

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

Tab. 5. Wytyczne leczenia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych wg wytycznych NICE 2016.

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

* pozytywną rekomendację NICE dla retygabiny jako alternatywnej opcji leczenia wspomagającego padaczki przedstawiono w osobnym dokumencie; rekomendacja dotyczy dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane²⁹.

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

NICE opublikował również szczegółowe zalecenia dotyczące głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu padaczki lekoopornej³⁰.

W zestawieniu nie uwzględniono brywaracetamu, ponieważ jest to nowy lek, który w został zarejestrowany w styczniu 2016.

2.1.6.4 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012-2016)

Zgodnie z wytycznymi *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (DGN) z 2012 roku, które obowiązują do 2016 roku³¹ obecnie dostępnych jest ponad 20 leków przeciwpadaczkowych, które podzielono na 3 grupy:

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

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

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

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

Brak odniesienia w wytycznych NICE 2012-2016 do brywaracetamu wynika z faktu, że lek został zarejestrowany przez EMA dn. 14.01.2016 r.

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

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

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

Brom	BR	1000 mg/d	4000 mg/d	l	(-)	MT, IGE
Eslikarbazepina	ESL	800 mg/d	1200 mg/d	s - m	(+)	Add-on, FE
Etosuksymid	ESM	1000 mg/d	2000 mg/d	m	(-)	MT (n. nieświadom.)
Fellbamat	FBM	1200 mg/d	3600 mg/d	l	+	MT, LGS
Fosfenytoina***		1200 mg/d	indywid.	-	+	Stan padaczkowy
Mesuksymid	MSM	600 mg/d	1200 mg/d	l	+	MT, IGE, FE (Add-on)
Perampanel	PER	4 mg/d	12 mg/d	m - l	(+)	Add-on, FE
Primidon	PRM	750 mg/d	1500 mg/d	l	+	MT, FE, IGE
Retygabina ^o	RTG	600 mg/d	1200 mg/d	m	(-)	Add-on, FE
Rufinamid	RUF	1000 mg/d	3200 mg/d	m	+	Add-on, LGS
Stiripentol*****	STP	50 mg/kg/d		m-l	+	Add-on (tylko SMEI)
Sultiam	ST	200 mg/d	400 mg/d	s	+	Add-on, FE
Tiagabina	TGB	15 mg/d	30 mg/d	l	-	Add-on, FE
Wigabatryna (+)	VGB	2000 mg/d	4000 mg/d	l	+	Add-on, FE

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

2.1.6.5 Podsumowanie

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Brak odniesienia do brywaracetamu wynika z faktu, iż lek został zarejestrowany przez EMA dn. 14.01.2016 r.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
	I rzut	II rzut	III rzut
PTE 2011	karbamazepina lamotrygina okskarbazepina walproinian lewetyracteam	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian topiramant	lakozamid retygabina eslikarbazepina fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna zonisamid
ILAE 2013	karbamazepina lewetyracetam fenytoina zonisamid kwas walproinowy gabapentyna lamotrygina okskarbazepina fenobarbital topiramant wigabatryna klonazepam prymidon	-	-
NICE 2016	karbamazepina lamotrygina lewetyracteam okskarbazepina walproinian sodu	karbamazepina klobazam gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina walproinian sodu topiramant	octan eslikarbazepiny lakozamid fenobarbital fenytoina pregabalina tiagabina wigabatryna zonisamid retygabina

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
	I rzut	II rzut	III rzut
DGN 2012	karbamazepina gabapentyna lamotrygina lewetyracetam okskarbazepina fenobarbital fenytoina topiramet walproinian sodu zonisamid mesuksymid prymidon	kłobazam klonazepam	lakoamid lewetyracetam pregabalina octan eslikarbazepiny mesuksymid perampanel retygabina sultiam tiagabina wigabatryna

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli i młodzież w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania wynika z pozycjonowania leku, jako terapii alternatywnej dla aktualnie finansowanego ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®, UCB).

Na podstawie analizy weryfikacyjnej dla wniosku o objęcie refundacją leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, potencjalną populację docelową można oszacować na „50-80 tys. (nazwisko eksperta zaczerpnięte) lub 30-40 tys. (prof. D. Ryglewicz) w tym chorych \geq 16 roku życia oraz ok. 30-40 tys. dorosłych osób (nazwisko eksperta zaczerpnięte). W związku z czym w ramach terapii III linii lakoamidem może być leczonych ok. 10% wszystkich pacjentów z padaczką lekooporną, czyli ok. 3-4 tys. chorych (prof. D. Ryglewicz) lub 5-8 tys. chorych w I roku stosowania niniejszej technologii medycznej (nazwisko eksperta zaczerpnięte)”³².

Potencjalną populację docelową, wskazaną we wniosku, u których wnioskowana technologia może być zastosowana można przybliżyć na 5,5 tys. chorych (średnia z zakresy między 3 tys. a 8 tys. chorych).

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Briviact w leczeniu padaczki do obrotu została wydana w dnia 14.01.2016 r.

Briviact w leczeniu padaczki został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 18.02.2016 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 8 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Briviact.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Briviact, tabletki powlekane 10 mg tabletki- 14 tabl. 25 mg tabletki- 56 tabl. 50 mg tabletki – 56 tabl. Roztwór doustny 10mg / ml, butelka 300 ml.
Kod ATC i nazwa grupy	N03AX23, brywaracetam
Substancja czynna	brywaracetam
Wnioskowane wskazanie	chorzy w wieku ≥ 16 lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę
Droga podania	Doustana
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przezłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Choć dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekaźników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm przeciwdrgawkowego działania brywaracetamu.

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14.01.2016, Decyzja Komisji Europejskiej
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Briviact jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.
Status leku sierocego	nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.1.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne piperolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian, kwas cytrynowy bezwodny (do dostosowania pH), metylu parahydroksybenzoesan (E218), kroskarmeloza sodowa, sukraloza, sorbitol płynny, glicerol (E422), smak malinowy (glikol propylenowy 90 - 98%), woda oczyszczona³³.

3.1.1.2 Przedawkowanie

Objawy:

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania brywaracetamu u ludzi jest ograniczone. Senność i zawroty głowy zgłoszono w przypadku zdrowego pacjenta, który przyjął pojedynczą dawkę 1400 mg brywaracetamu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

Brak swoistego antidotum w razie przedawkowania brywaracetamu. Leczenie przedawkowania powinno uwzględniać ogólne środki wspomagające. Ponieważ mniej niż 10% brywaracetamu wydalane jest z moczem, uważa się, że hemodializa nie zwiększy istotnie klirensu brywaracetamu³³.

3.1.1.3 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10%) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było

zwykle łagodne lub umiarkowane. Senność i zmęczenie (8,2%) zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki. W ciągu pierwszych 7 dni leczenia zgłaszano podobne działania niepożądane jak w całym okresie leczenia.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%)³³.

W tabeli poniżej, działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie pełnej analizy bazy danych dotyczących bezpieczeństwa brywaracetamu w badaniach klinicznych, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania³³.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością³³.

Tab. 10. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych brywaracetamu.³³

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane w badaniach klinicznych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
	Niezbyt często	Myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne, agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), senność
	Często	Drgawki, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

3.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania³³.

3.1.1.5 Kompetencje personelu

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami³³.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie w Polsce produkt Briviact nie jest objęty refundacją.

Obecnie Briviact jest refundowany w następujących krajach europejskich: Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Szwajcaria, Węgry i Wielka Brytania.

3.2.1 Warunki refundacji dla leku Briviact®

Oceniana technologia ma być dostępna w aptece przepisywana przez lekarza.

Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	ryczałt
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

Tab. 12. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Chorzy w wieku od 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla brywaracetamu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania brywaracetamem ze środków publicznych w leczeniu w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w ramach refundacji aptecznej.

Grupa limitowa

- 1) **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do brywaracetamu** - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
- 2) **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do brywaracetamu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej³⁴.

Ze względu na specyfikę schorzenia i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami, osiągnięcie efektu terapeutycznego u pojedynczego chorego jakimkolwiek lekiem przeciwpadaczkowym jest trudno do przewidzenia. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwania właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Również sposób finansowania leków przeciwpadaczkowych w Polsce i osobne grupy limitowe dla każdego z leków stosowanych w padaczce wskazuje, że nie jest uzasadnione łączenie leków w zuniifikowane grupy refundacyjne.

Grupą limitową, najbardziej zbliżoną pod względem wnioskowanego wskazania jest grupa 244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid, z jedyną substancją czynną (lakozamid), który stanowi komparator dla brywaracetamu.

W związku z powyższym, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Poziom odpłatności

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN³⁵.

Koszt miesięcznej terapii brywaracetamem spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Brywaracetam (DDD 100 mg), zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (100,00 PLN).

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy przy poziomie odpłatności ryczałtowej będzie wynosi:

- 10 mg tabletki (14 tabl.) - [REDACTED].
- 25 mg tabletki (56 tabl.) - [REDACTED].
- 50 mg tabletki (56 tabl.) - [REDACTED].
- roztwór doustny 10 mg/ml, butelka 300 ml - [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

W ramach proponowanego instrumentu podziału ryzyka wnioskowany jest zwrot kwoty za każde sprzedane opakowania [REDACTED]

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

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

Tab. 13. Wartość refundacji preparatów brywaracetamu – wariant bez RSS oraz z RSS.

Opakowanie	CNZ, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom	WR, PLN	WDŚ, PLN
Brywaracetam (BEZ RSS)								
10 mg (14 tabl.)	████	████	████	████	████	████	████	████
25 mg (56 tabl.)	████	████	████	████	████	████	████	████
50 mg (56 tabl.)	████	████	████	████	████	████	████	████
Roztwór doustny 10 mg/ml (300 ml)	████	████	████	████	████	████	████	████
Brywaracetam (Z RSS) - payback						Wartość zwrotu, PLN		
10 mg (14 tabl.)	████	████	████	████	████	████	████	████
25 mg (56 tabl.)	████	████	████	████	████	████	████	████
50 mg (56 tabl.)	████	████	████	████	████	████	████	████
Roztwór doustny 10 mg/ml (300 ml)	████	████	████	████	████	████	████	████

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WR – wysokość refundacji; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Briviact. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla Briviact.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji
SMC 2016	w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i/lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.	rekomendacja pozytywna
AWMSG 2016	w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i/lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.	rekomendacja pozytywna
NCPE 2016	w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i/lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.	rekomendacja pozytywna
HAS 2016	w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i/lub częściowych wtórnie uogólnionych	rekomendacja pozytywna

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.	
Zorginstituut Nederland 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji
Gemeinsamer Bundesausschuss 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji / ocena korzyści stosowania
IQWiG 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji / pozytywna ocena korzyści stosowania
Australian Government Department of Health 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji
PBAC 2016	w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych	rekomendacja negatywna – brak danych klinicznych dotyczących stosowania brywaracetamu w populacji docelowej wskazanej we wniosku; brak porównania z lewetyracetamem i innymi lekami przeciwpadaczkowymi; PBAC wskazuje na stosowanie Briviact przed lakozamidem oraz uznaje za niezasadne przyjęcie jako komparatora lakozamidu.
PHARMAC 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji
CADTH 2016	w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych u dorosłych pacjentów.	rekomendacja pozytywna
SBU 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji
KUNNSKAPSENTERET 2016	-	nie odnaleziono rekomendacji

3.2.4 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 stycznia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

Zdrowia (NFZ) jest 213 leków przeciwpadaczkowych (LPP), w tym przeznaczonych 88 preparatów wskazanych do leczenia padaczki lekoopornej - 9 substancji czynnych:

- okskarbazepina,
- gabapentyna,
- tiagabina,
- topiramát,
- wigabartyna,
- lewetiracetam,
- styrypentol (populacja pediatryczna),
- lakozamid

W ramach powyższych substancji czynnych, ze względu na uwarunkowania refundacyjne, wyodrębniono lakozamid w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Mając na uwadze pozycjonowanie brywaracetamu podobne jak lakozamidu, produktem leczniczym refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, wśród leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej, jest tylko lakozamid. –Tab. 15.

Tab. 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Lakozamid							
Vimpat, tabl. powl., 50 mg	14 szt.	5909990662555	39,18	41,14	43,75	ryczałt	9,21
Vimpat, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	5909990662593	313,63	329,31	350,04	ryczałt	3,2
Vimpat, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	5909990662623	470,48	494	518,85	ryczałt	3,2
Vimpat, tabl. powl., 200 mg	56 szt.	5909990662661	628,29	659,7	688,67	ryczałt	3,98
Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505	120,5	126,53	125,01	ryczałt	19,1

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

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu³⁶.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Aktualnie finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) jest 213 preparatów przeciwpadaczkowych (LPP), w tym 88 przeznaczonych do leczenia tylko padaczki lekoopornej - 9 substancji czynnych.

Ze względu na uwarunkowania refundacyjne wyodrębniono w ramach leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej osobną linię leczenia, tj. stosowanie leków w ramach terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. W tak zdefiniowanej grupie aktualnie refundowany jest tylko jeden lek – lakozamid.

Pozostałe leki stosowane w leczeniu padaczki odpornej na leczenie u dorosłych to: okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, topiramata, wigabartyna oraz lewetiracetam,

Wszystkie leki stosowane w leczeniu padaczki (również lekoopornej) stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji, tj. dla zmniejszenia częstości lub ustąpienia napadów padaczkowych i stąd nie można zdefiniować grup leków o cechach wyróżniających ze względu na cel leczenia.

Brak osiągnięcia celu terapeutycznego jest immanentną cechą postaci lekoopornych, stąd w leczeniu dostępne są liczne opcje terapeutyczne i możliwe kombinacje lekowe. Indywidualizacja leczenia i wprowadzenie nowych leków w leczeniu padaczki daje możliwości dostawania leczenia, w tym wielolekowych schematów do aktualnych potrzeb terapeutycznych. Należy również wskazać, że szczególnie w postaciach lekoopornych nie jest możliwe wskazanie leków uznawanych za najbardziej skuteczne.

Indywidualizacja leczenia skutkuje dowolnymi połączeniami lekowymi, tym samym potencjalnie każda z aktualnie refundowanych substancji czynnych może być teoretycznie komparatorem dla lakozamidu. Niemniej, wnioskowane wskazanie refundacyjne pozycjonuje stosowanie brywaracetamu w podobnym miejscu jak

lakoamid, tj. po nieskuteczności co najmniej dwóch prób stąd naturalnym komparatorem dla brywaracetam jest lakoamid. Tym samym lakoamid jest naturalnym komparatorem dla brywaracetamu i lekiem, który mógłby być docelowo w praktyce klinicznej zastępowany przez brywaracetam. Co potwierdzają eksperci kliniczni (patrz Analiza wpływu na budżet³⁷).

Aktualne potrzeby chorych z najcięższymi postaciami choroby wydają się nie być zaspokojone w kontekście dostępu do nowych leków – lakoamid jest stosowany tylko u ok. 2 500 chorych. Spodziewany stały wzrost liczby chorych rozpoczynających leczenie „III linii” w kolejnych latach. Stąd zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (patrz Analiza wpływu na budżet³⁷) aktualnie najbardziej prawdopodobne jest stosowanie obu leków niezależne lub znacznie rzadziej łączeni leków (tj. jednoczesne stosowanie brywaracetamu i lakoamidu).

Założenie jest również podyktowane wyjątkowym otoczeniem refundacyjnym, w którym jeden podmiot odpowiedzialny oferuje dwa leki (jeden refundowany, drugi wnioskowany do objęcia refundacją) w precyzyjnie dookreślonym wskazaniu refundacyjnym, potencjalnie stanowiąc bezpośrednią konkurencję wobec swojego drugiego produktu.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie	Wybór do analizy
lakoamid	<ul style="list-style-type: none">• lakoamid jest aktualnie jedynym refundowanym lekiem w podobnym wskazaniu jak wnioskowane dla brywaracetamu;• lakoamid, ze względu na specyfikę refundacyjną, jest pozycjonowany w kolejnych liniach leczenia podobnie do spodziewanej pozycji brywaracetamu w schemacie leczenia.	TAK
okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, topiramet, wigabartyna, lewetiracetam	<ul style="list-style-type: none">• są wskazane i finansowane wcześniej w schemacie leczenia niż brywaracetam;• stosowanie brywaracetamu jest możliwe wyłącznie po próbie leczenia co najmniej dwa ze wskazanych leków;	NIE

3.3.2 Charakterystyka lakoamidu

Dane dotyczące komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).

3.3.2.1 Mechanizm działania

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

3.3.2.2 Zarejestrowane wskazania

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

3.3.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku.

Doświadczenie ze stosowaniem 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.

Dzieci i młodzież

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

3.3.2.4 Przeciwwskazania

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

3.3.2.5 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania lakozamidu u ludzi jest ograniczone.

Objawy

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

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

Postępowanie

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

3.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

Tab. 17. Działania niepożądane związane ze stosowaniem lakozamidu.

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z padaczką niezbyt często zgłaszano występowanie działań niepożądanych w postaci bloku P-K pierwszego stopnia, odpowiednio: 0,7%; 0%; 0,5 % oraz 0% dla lakozamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg i placebo.

W badaniach tych nie stwierdzano bloku drugiego ani wyższego stopnia. Jednakże po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki bloku P-K drugiego i trzeciego stopnia w związku z leczeniem lakozamidem. W badaniach klinicznych omdlenia występowały niezbyt często, a ich częstość w grupie leczonej lakozamidem (0,1%) oraz w grupie placebo (0,3%) była podobna.

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

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

Wielonarządowe reakcje nadwrażliwości

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

3.3.3 Rekomendacje refundacyjne – wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Poniżej przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych komparatora (lakozamidu) dla ocenianej interwencji.

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące komparatora brywaracetamu.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 246/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. ³⁸	Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją	<u>Stanowisko:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie 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. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Lakozamid należy do leków przeciwpadaczkowych o nowym mechanizmie działania polegającym na przyspieszeniu wolnej

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	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.
Stanowisko RK nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. ³⁹	Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie.	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat®.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Odrębny mechanizm działania lakoamidu (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 lakoamidu może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat.</p>
Stanowisko RK nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. ⁴⁰	Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki lekoopornej.	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lakoamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznany mechanizm działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakoamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁵, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Wytyczne kliniczne Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczące leczenia padaczki z 2010 r. wskazują, iż ocenę skuteczności leczenia należy przeprowadzić przede wszystkim w oparciu o **odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych**, stanowiący jednocześnie pierwszorzędowy punkt końcowy oraz w oparciu o drugorzędowe punkty końcowe tj.: **odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe**, czas zatrzymania leczenia, nasilenie napadów, pomiar stężenia leku w osoczu, skala pomiaru zdolności do pracy, skala pomiaru częstotliwości napadów i zdarzeń niepożądanych oraz wyniki badania EEG.

Ponadto wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczące leczenia padaczki z 2010 r. odnoszą się także do czasu trwania fazy podtrzymującej leczenie, która nie powinna być dłuższa niż **12 tygodni**.

Należy podkreślić, iż także w wytycznych NICE z 2004 r. ostatnio zaktualizowanych i opublikowanych w lutym 2016 r. za **istotny wynik zdrowotny wskazywane jest zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50%**, a brak osiągnięcia tak zdefiniowanego punktu końcowego może zostać uznany za brak skuteczności dotychczasowego leczenia.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- *pierwszorzędowe punkty końcowe:*
 - odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych

częściowych;

- odsetek chorych u których nie wystąpiły napady padaczkowe.
- *drugorzędowe punkty końcowe:*
 - mediana procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na tydzień i 28 dni.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- pozostałe zdarzenia niepożądane:
 - zawroty głowy,
 - zmęczenie,
 - ból głowy,
 - senność,
 - drażliwość,
 - zapalenie nosogardła,
 - nudności.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne i badania wtórne.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu (Briviact) w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką w porównaniu z lakozamidem.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy w wieku od 16 lat z padaczką z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej
Interwencja (I)	brywaracetam (Briviact®, UCB Pharma)
Komparator (C)	lakozamid (Vimpat®, UCB Pharma)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych;• odsetek chorych u których nie wystąpiły napady padaczkowe. ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane ogółem,• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,• ciężkie zdarzenia niepożądane,• pozostałe zdarzenia niepożądane:<ul style="list-style-type: none">○ zawroty głowy z zaburzeniami równowagi,○ zawroty głowy z uczuciem wirowania,○ zmęczenie,○ ból głowy,○ senność,○ zapalenie nosogardła,○ nudności,○ zakażenia górnych dróg oddechowych,○ wymioty.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	9
Tab. 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg International League Against Epilepsy.....	12
Tab. 3. Wytyczne leczenia napadów ogniskowych wg wytycznych PTE 2011.....	25
Tab. 4. Wytyczne leczenia napadów częściowych wg ILAE.....	26
Tab. 5. Wytyczne leczenia napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych wg wytycznych NICE 2016.....	27
Tab. 6. Wytyczne Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2012 r.....	29
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	31
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	33
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	34
Tab. 10. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych brywaracetamu.....	35
Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.....	36
Tab. 12. Wnioskowane wskazanie.....	37
Tab. 13. Wartość refundacji preparatów brywaracetamu – wariant bez RSS oraz z RSS.....	41
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla Briviact.....	42
Tab. 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.....	44
Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.....	46
Tab. 17. Działania niepożądane związane ze stosowaniem lakozamidu.....	50
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące komparatora brywaracetamu.....	52
Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	56

Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej – analiza problemu decyzyjnego.

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat postępowania w leczeniu padaczki wg PTE 2011.	24
--	----

Piśmiennictwo

- ¹ Kelemen A i Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:465–71.
- ² Rejdak K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna*. 2011;5:6-10.
- ³ Rekomendacje nr 31-37/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trobalt (retygabina), tabletki powlekane odpowiednio 50 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 50 mg + 100 mg (kod EAN odpowiednio: 5909990852222, 5909990852680, 5909990852239, 5909990852598, 5909990852628, 5909990852642, 5909990852666) we wskazaniu: „terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”. www.aotm.gov.pl [dostęp 04.01.2017].
- ⁴ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska---01.30.pdf> [dostęp 04.01.2017].
- ⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 13.10.2016 r.].
- ⁶ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ⁷ Jankowski Z, Hauser R, Gos T, Wiśniewski K. Padaczka: patogeneza, przyczyny śmierci. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*. 1999;49:87-94.
- ⁸ Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing, 2005.
- ⁹ Chang BS, Lowenstein DH. Mechanisms of disease – Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:1257-66.
- ¹⁰ Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. *An Introduction to Epilepsy*. West Hartford (CT): American Epilepsy Society, 2006.

- 11 Kuśmierek M, Florkowski A, Wierzbiński P, Bobińska K, Gałęcki P. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u chorego na padaczkę skroniową w praktyce psychiatrycznej – opis przypadku. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2009;26:649-51.
- 12 Pedley TA, Bazil CW, Morrell MI. Padaczka. W: *Neurologia Merritta*. Kwieciński H, Kamińska AM (red.). Urban&Partner, 2004:816-37.
- 13 WHO World Health Organization. Fact sheet N°999: Epilepsy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html> [dostęp 9.12.2016].
- 14 ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy. Epilepsy out of the shadows. 2003. http://www.who.int/mental_health/management/en/GcaeBroEn.pdf [dostęp 9.12.2016].
- 15 Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:208-12.
- 16 Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Don't ask, don't tell? *J Neurol Neurosurg Psych*. 2006;77:199-202.
- 17 Krajewska-Kułak E, Kułak W. Padaczka – problem wciąż aktualny. *Vademecum Pielęgniarki i Położnej*. 2010.
- 18 Majkowski J. Padaczka w codziennej praktyce lekarza. *Przewodnik Lekarza*. 2000;3:44-8.
- 19 Araszkiwicz A (red.), Meder J, Niewada M, Schizofrenia w Polsce, Biała Księga, Związek Stowarzyszeń Rodzin i Opiekunów Osób Chorych Psychiczenie, Wyd. Poznań: Termedia, 2006.
- 20 Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl.
- 21 Rekomendacja nr 167/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Vimpat (lakoamid), 50 mg x 14 tabl. powl., Vimpat (lakoamid), 100 mg x 56 tabl. powl., Vimpat (lakoamid), 150 mg x 56 tabl. powl., Vimpat (lakoamid), 200 mg x 56 tabl. powl., Vimpat (lakoamid), 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”. www.aotm.gov.pl [dostęp 04.01.2017].
- 22 Materiały prasowe Polskiego Stowarzyszenia Ludzi Cierpiących na Padaczkę: Padaczka lekooporna. Pałący problem społeczny. Warszawa, 4 lipca 2012.
- 23 Badanie PRO-EPI pt. „Zrozumieć padaczkę w pracy” Polskiego Towarzystwa Epileptologii oraz firmy farmaceutycznej UCB: http://www.medycznabydgoszcz.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=

392:pro-epi--zrozumie-padaczki-w-pracy&catid=35:choroby&Itemid=27 [dostęp 08.02.2017].

²⁴ Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. *Epileptologia*. 2002;10:109–130.

²⁵ Mazurkiewicz-Będzzińska M. Wytyczne dotyczące leczenia padaczki. Lewetyracetam (Keppra) – skuteczność i tolerancja w leczeniu padaczki. *Biblioteka Polskiego Przeglądu Neurologicznego*. Wyd. Via Medica, Gdańsk. 2012;2:1-134.

²⁶ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E i Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 20. October 2004.

²⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 137. January 2012.

²⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232. July 2011.

³⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Deep brain stimulation for refractory epilepsy. NICE interventional procedure guidance 416. January 2012.

³¹ Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012.

³² Analiza Weryfikacyjna
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/259/AWA/259_AOTM-OT-4350-22_Vimpat_padaczka_2013.11.15.pdf [dostęp: 04.01.2017].

³³ Charakterystyka produktu leczniczego Briviact:
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf) [dostęp: 04.01.2017].

³⁴ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/>

³⁵ <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2016/1456/1>

³⁶ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

³⁷ ██████████ Brywaracetam (Briviact®) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, styczeń 2017.

³⁸ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 246/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. www.aotm.gov.pl [dostęp 04.01.2017].

³⁹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego. www.aotm.gov.pl [dostęp 04.01.2017].

⁴⁰ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl [dostęp 04.01.2017].