

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



CENOBAMAT (ONTOZRY) W LECZENIU LEKOOPORNEJ OGNISKOWEJ PADACZKI U DOROSŁYCH

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 01.04.2022 r.

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.

Al. Jerozolimskie 181 B, 02-222 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted]

Spis treści

1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego.....	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja	12
2.2. Klasyfikacja	13
2.3. Epidemiologia.....	16
2.4. Etiologia i patogenez.....	19
2.5. Diagnostyka	20
2.6. Obraz kliniczny i przebieg naturalny.....	22
2.7. Rokowanie	24
2.8. Wpływ choroby na jakość życia i obciążenie społeczno-ekonomiczne	25
2.9. Leczenie i monitorowanie.....	27
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO	31
3.1.1. Zalecenia dotyczące leczenia padaczki.....	32
3.1.2. Konsensus ekspertów dotyczący terapii CNB	38
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	40
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	43
6. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	45
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	49
7.1. Populacja docelowa	49
7.2. Interwencja.....	50
7.3. Komparatory.....	50
7.4. Punkty końcowe	52
7.5. Metodyka	54
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	55
8.1. Cenobamat	55
8.2. Brywaracetam	58
8.3. Lakozamid.....	60
8.4. Wigabatryna	64
8.5. Tiagabina	68
9. BIBLIOGRAFIA	71
10. SPIS TABEL	74

11. SPIS WYKRESÓW.....	75
12. SPIS RYSUNKÓW	76
ANEKS A. LEKI FINANSOWANE W TERAPII PADACZKI.....	77

Indeks skrótów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)
AES	Amerykańskie Towarzystwo Epileptologiczne (<i>American Epilepsy Society</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
BRV	Brywaracetam (<i>Brivaracetam</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CNB	Cenobamat (<i>Cenobamate</i>)
CT	Tomografia komputerowa (<i>Computed tomography</i>)
DGN	Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (<i>niem. Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>)
DRESS	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
EEG	Elektroencefalografia (<i>Electroencephalography</i>)
EKG	Elektrokardiografia (<i>Electrocardiography</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (<i>International League Against Epilepsy</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LCM	Lakozamid (<i>Lacosamide</i>)
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)

MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SUDEP	Nagła niespodziewana śmierć w przebiegu padaczki (<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>)
TGB	Tiagabina (<i>Tiagabine</i>)
UE	Unia Europejska
VGB	Wigabatryna (<i>Vigabatrin</i>)

1. Wstęp

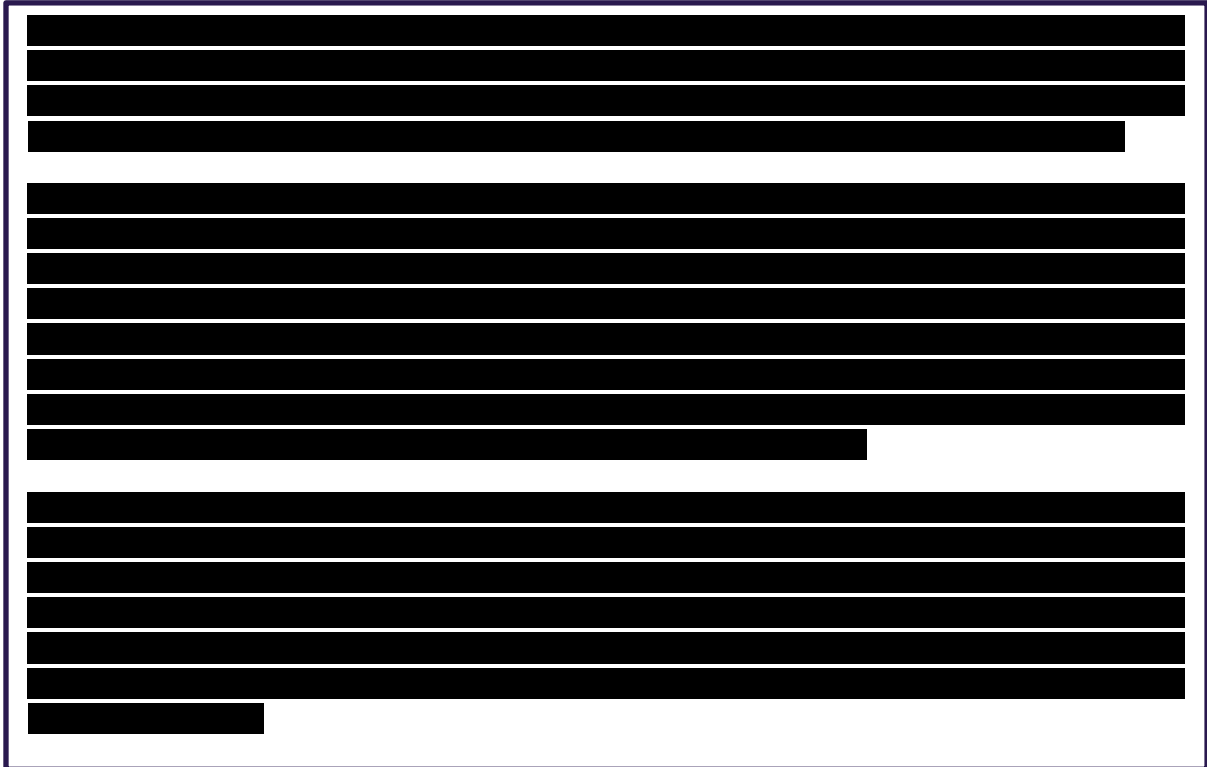
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem cenobamatu (CNB, preparat Ontozry) w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką [REDACTED]

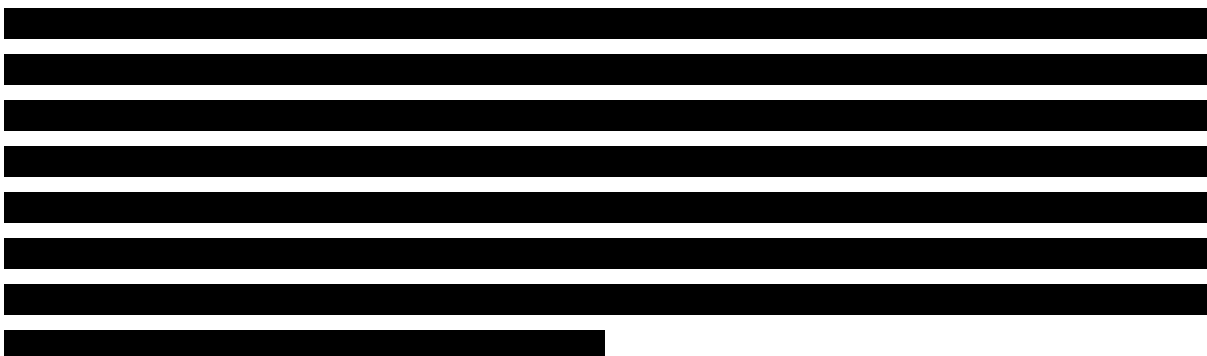
W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego CNB oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania CNB wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
6. przedstawienie aktualnej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia pacjentów z padaczką ogniskową,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać CNB w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie CNB ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy



Padaczka jest schorzeniem neurologicznym, które dotyczy około 50 mln osób na świecie. Szacuje się, że każdego roku diagnozowanych jest 5 mln przypadków – około 2,8 razy częściej w krajach o niskim i średnim dochodzie niż w krajach z wysokim dochodem [3]. W Polsce liczbę leczonych pacjentów z rozpoznaną padaczką lub stanem padaczkowym szacuje się na około 300 tys. osób [4].

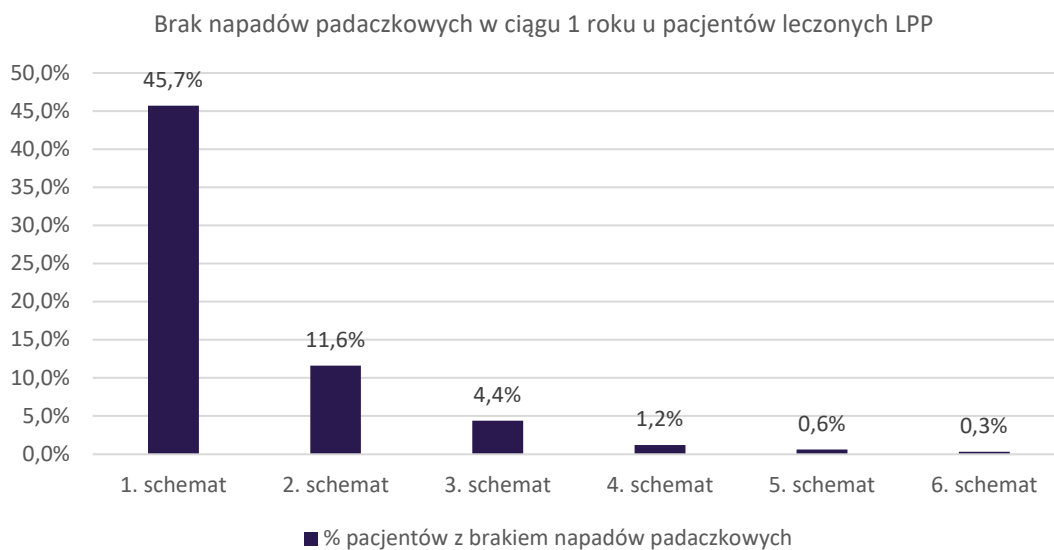


Pomimo opracowania i zarejestrowania wielu nowych LPP w ciągu ostatnich 25 lat, ich skuteczność w kontekście całkowitej kontroli napadów padaczkowych (brak napadów) nie uległa znaczącej poprawie [7]. U ponad 30% pacjentów nadal nie udaje się kontrolować napadów padaczkowych mimo stosowania wielu LPP, ponadto pacjenci często doświadczają działań niepożądanych związanych z leczeniem [8, 9].

Prawdopodobieństwo osiągnięcia braku napadów maleje z każdym kolejnym schematem leczenia [8, 9]. W długoterminowym badaniu Chen 2018 wykazano, że pierwsza zainicjowana terapia przeciwpadaczkowa prowadzi do ustąpienia napadów padaczkowych przez okres ≥ 1 roku u 45,7% pacjentów. Po niepowodzeniu pierwszego schematu terapeutycznego, druga terapia przeciwpadaczkowa skutkuje 11,6% prawdopodobieństwem uwolnienia od napadów padaczkowych. Szansa powodzenia kolejnych linii leczenia w znaczący sposób maleje z każdą kolejną linią. Trzeci z kolei zastosowany schemat leczenia pozwala na uwolnienie od napadów padaczkowych u 4,4% pacjentów, zaś czwarty u jedynie 1,2%, niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii (Wykres 1) [9].

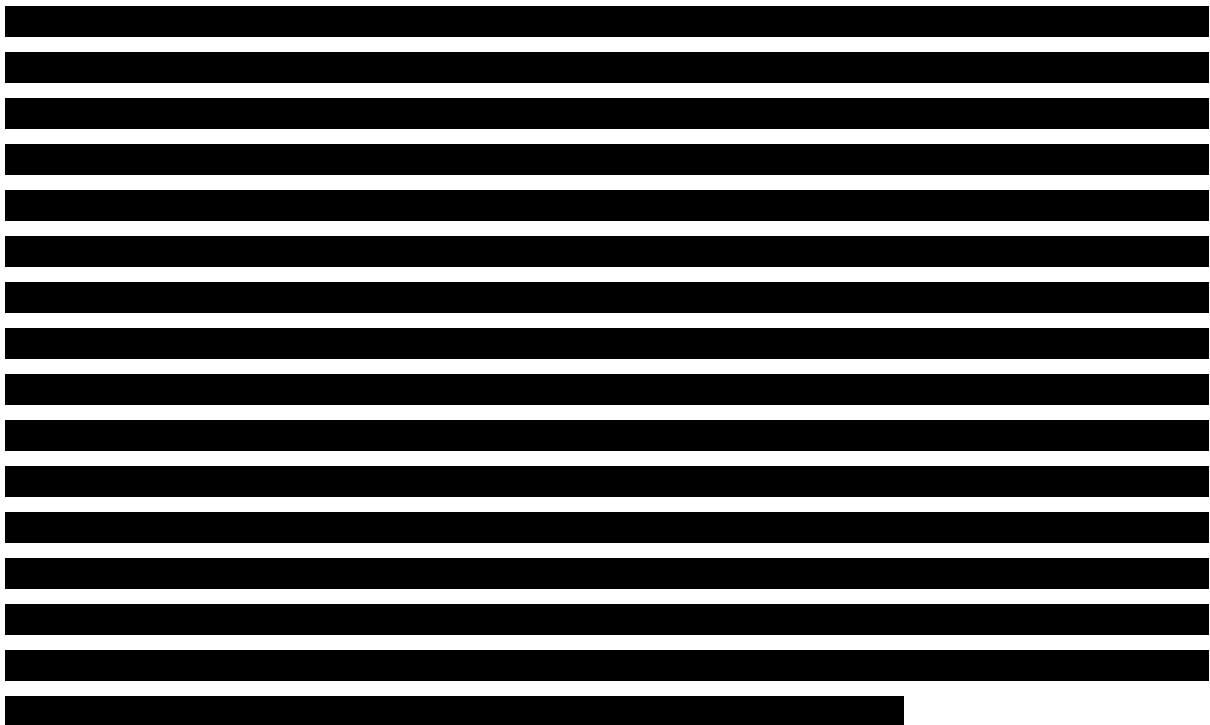
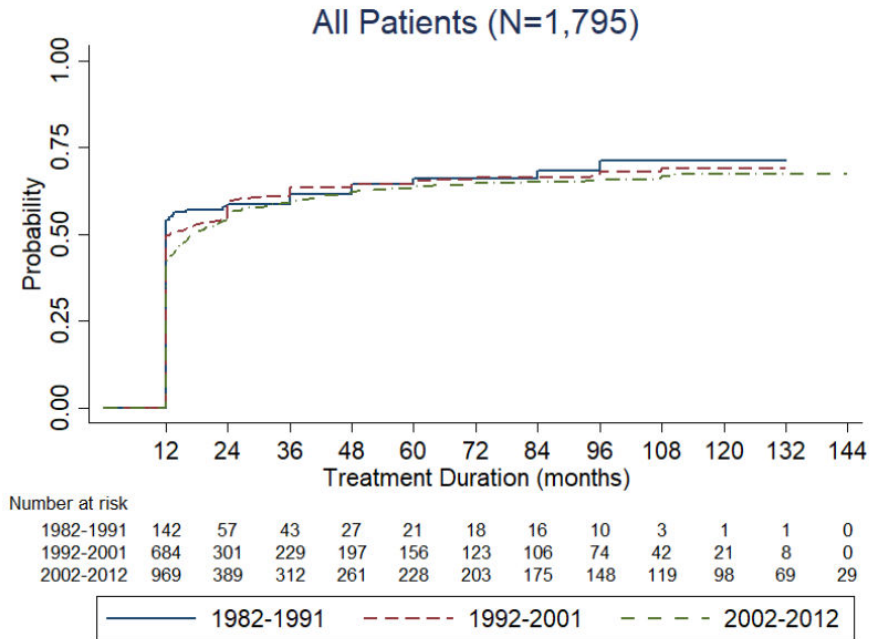
Wykres 1.

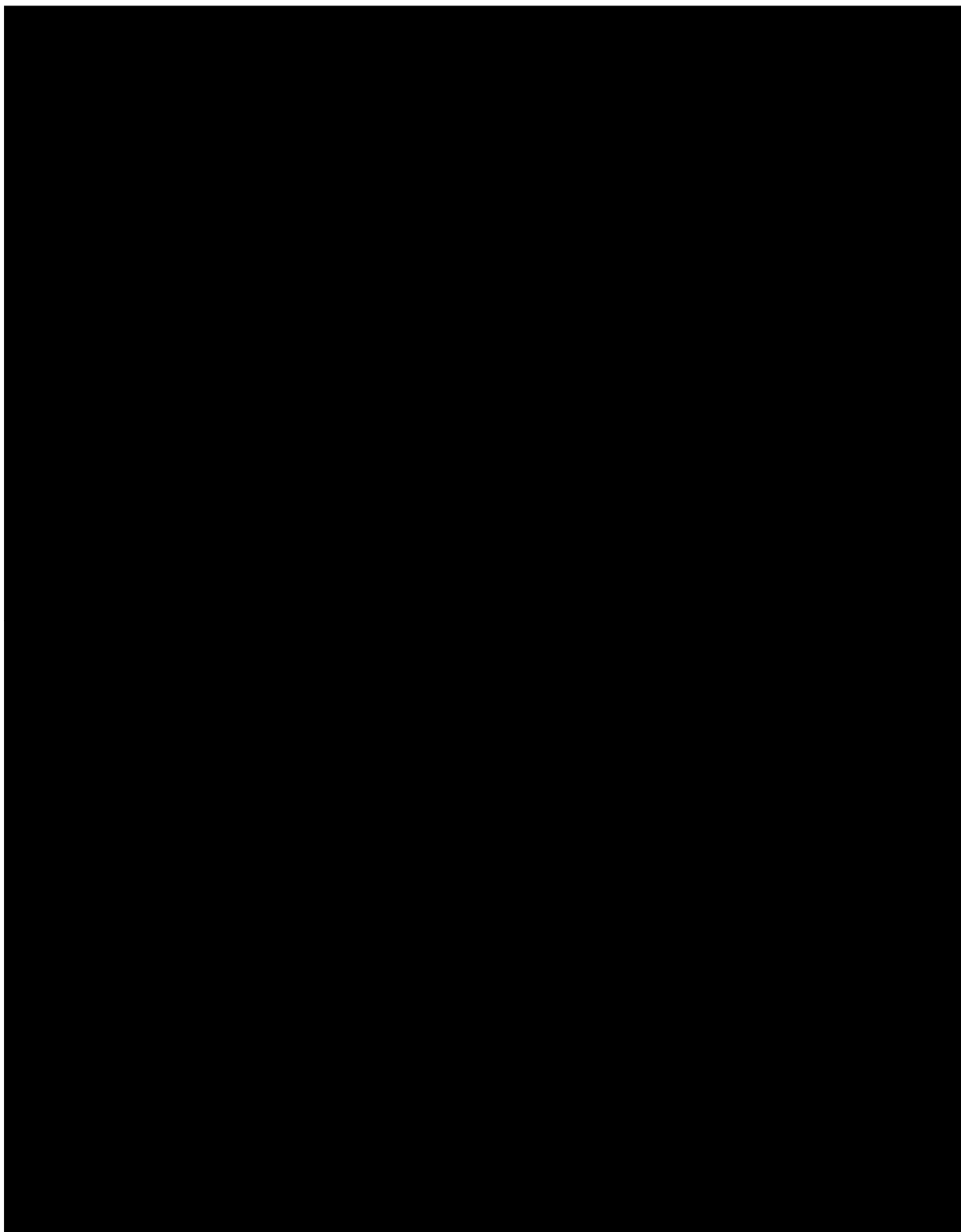
Odsetek pacjentów z brakiem napadów padaczkowych w zależności od zastosowania kolejnego schematu terapeutycznego [9]



W ciągu trwania badania (dane zbierane w latach 1982–2012) pojawiało się wiele nowych LPP, ale nie wpłynęło to na zmianę prawdopodobieństwa uwolnienia od napadów padaczkowych, które dla trzech analizowanych okresów czasowych (1982–1991; 1992–2001; 2002–2012) mieściło się w granicach 61–64% (Rysunek 1). Wyniki tego badania potwierdzają, że **nadal istnieje duże niezaspokojone zapotrzebowanie na bardziej efektywne LPP**, w szczególności dla pacjentów ze stwierdzoną padaczką lekooporną.

Rysunek 1.
Prawdopodobieństwo uwolnienia od napadów padaczkowych u pacjentów leczonych LPP w trzech okresach czasowych [9]





2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej synchronizacji 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 [13].

Zgodnie z najnowszym opracowaniem Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, ang. *International League Against Epilepsy*) padaczka to choroba mózgu określana przez którykolwiek z następujących warunków:

1. Wystąpienie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie >24 godz.;
2. Wystąpienie jednego napadu niesprovokowanego (lub odruchowego) oraz istniejące ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60% i podobne do ogólnego wskaźnika ryzyka wystąpienia kolejnych napadów po 2 niesprovokowanych napadach w okresie 10 lat obserwacji;
3. Rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii (EEG) i innych badań dodatkowych) [14].

Z kolei **padaczka lekooporna** jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. W definicji tej pojęcie odpowiedzi na leczenie rozumiane jest jako brak napadów drgawkowych w okresie 12 miesięcy lub w czasie odpowiadającym 3-krotności odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95-procentowemu przedziałowi ufności) i w konkretnym przypadku, stosując oba kryteria, należy wybrać okres dłuższy.

Zarówno definicja padaczki, jak i padaczki lekoopornej zostały przyjęte przez Sekcję Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) [15].

Klasyfikacja ICD-10:

- **G40.0** – padaczka samoistna (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z napadami o zlokalizowanym początku;
 - **G40.1** – padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe z prostymi napadami częściowymi;

- o **G40.2** – padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe ze złożonymi napadami częściowymi.

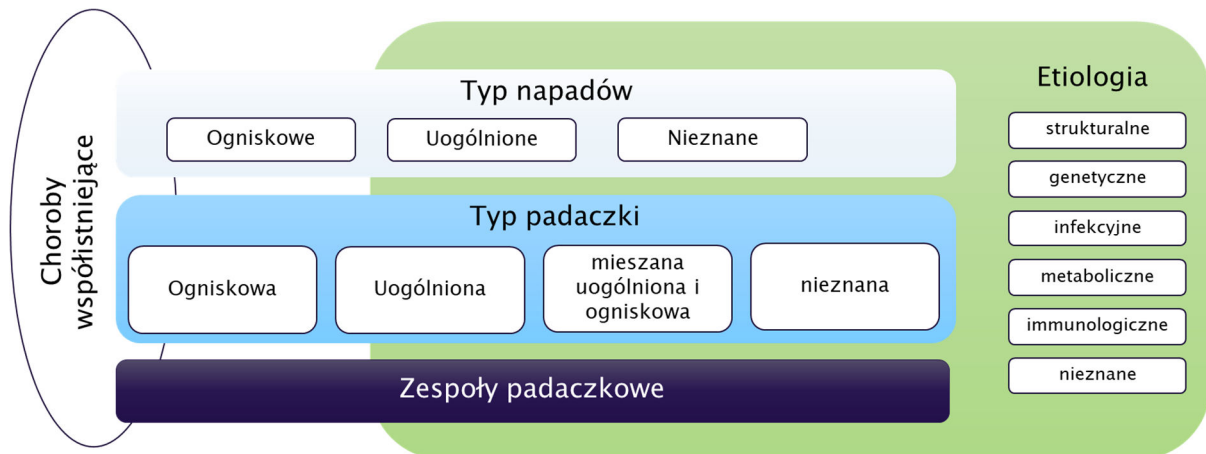
2.2. Klasyfikacja

Od 2017 roku obowiązuje nowa klasyfikacja typów napadów padaczkowych (zastępująca wcześniejszą klasyfikację z 1981 r.) oraz nowa klasyfikacja padaczek (zastępująca klasyfikację z 1989 r.). Nowa klasyfikacja składa się z 3 poziomów i obejmuje typy napadów padaczkowych, typy padaczki oraz zespół padaczkowy (Rysunek 2) [13, 14, 16].

Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących napadów padaczkowych. Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na: ogniskowe, uogólnione oraz nieokreślone. Z kolei drugi poziom odnosi się do typu padaczki, który ustala się w zależności od występującego u pacjentach charakteru napadów padaczkowych. Wyróżnia się padaczki:

- **Uogólnione** – wyzwolone jednoczasową, patologiczną czynnością mózgu (wyładowania obejmują cały mózg), w badaniu EEG zwykle występuje uogólniona aktywność iglic (ang. *spike wave*), diagnoza najczęściej stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami badania EEG;
- **Ogniskowe** – w których czynność napadowa pojawia się jedynie w pewnej części mózgowia, następnie zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony. Mogą występować napady jednoogniskowe i wieloogniskowe dotyczące jednej półkuli mózgu. W badaniu EEG widoczne są zwykle ogniskowe wyładowania padaczkowe, diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego popartego wynikami EEG,
- **Mieszane** – występowanie zarówno napadów ogniskowych, jak i uogólnionych. W zapisie EEG mogą występować zarówno uogólnione fale iglicowe, jak i ogniskowe wyładowania padaczkowe, jednak aktywność padaczkowa nie jest konieczna do postawienia diagnozy; przykładami mieszanych napadów padaczkowych jest zespół Draveta i zespół Lennoxa-Gastauta;
- **Nieznane** – występowanie napadów padaczkowych bez możliwości określenia ich typów, co może wynikać z braku dostępu do EEG lub wyniki EEG są w normie [16].

Rysunek 2.
Klasyfikacja padaczki wg ILAE 2017 [16]



Trzeci poziom klasyfikacji – **zespół padaczkowy** – oznacza zbiór cech, obejmujących określone typy napadów padaczkowych, zmiany w zapisie EEG i zmiany neuroobrazowe, które występują zazwyczaj wspólnie. Zespół padaczkowy wykazuje często swoiste cechy, np. charakterystyczny wiek zachorowania i ustąpienia zaburzeń, podobne czynniki wyzwalające, rokowanie lub współistniejące zaburzenia. Przykładem zespołu padaczkowego jest dziecięca padaczka nieświadomości (padaczka uogólniona), ustępująca samoistnie padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (padaczka ogniskowa) lub wspomniane wcześniej zespoły Draveta i Lennox-Gastauta [13, 16].

KLASYFIKACJA NAPADÓW OGNISKOWYCH

Poszczególne typy napadów padaczkowych można dzielić w zależności od pierwszego dominującego objawu (Rysunek 3). Napady ogniskowe dzieli się na napady z zachowaną przytomnością, podczas których pacjent jest świadomy czego doświadcza, oraz napady z zaburzeniami przytomności. Napady ogniskowe z zachowaną przytomnością / z zaburzeniami przytomności można dalej dzielić na:

- napady ruchowe, w obrębie których występują:
 - automatyzmy,
 - napady atoniczne,
 - napady kloniczne,
 - spazm padaczkowy,
 - napady hiperkinetyczne,
 - napady miokloniczne,
 - napady toniczne,
- napady bez manifestacji ruchowej, które z kolei dzieli się na:
 - autonomiczne,
 - nagłe zatrzymanie aktywności (ang. *behavioral arrest*),
 - poznawcze,
 - emocjonalne,

- o czuciowe [17].

Rysunek 3.

Klasyfikacja rodzajów napadów padaczkowych wg ILAE 2017 – wersja podstawowa [17]



PORÓWNANIE AKTUALNEGO NAZEWNICTWA Z WCZEŚNIEJ OBOWIĄZUJĄCYM

W nowej klasyfikacji ILAE z 2017 roku główne zasady i struktura klasyfikacji pozostały podobne, istotnej zmianie uległo natomiast nazewnictwo poszczególnych typów napadów, w szczególności o początku ogniskowym. Zrezygnowano ze stosowania określeń „napad częściowy” i „napad wtórnie uogólniony”, zastępując je odpowiednio terminami: „napad ogniskowy” i „napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny”. Z kolei poprzednio określany napad częściowy prosty aktualnie powinno się nazywać napadem ogniskowym bez zaburzeń przytomności, zaś napad częściowy złożony – napadem ogniskowym z zaburzeniami przytomności. W tym przypadku przytomność definiuje się jako świadomość własnej osoby i otoczenia. Poniższa tabela podsumowuje zmiany z 2017 r. w nazewnictwie napadów ogniskowych w stosunku do wcześniej obowiązującej klasyfikacji (Tabela 1) [18].

Tabela 1.

Różnice w nazewnictwie napadów o początku ogniskowym w klasyfikacji ILAE z 2017 roku w porównaniu z dotychczasowym mianownictwem [18]

Nowa klasyfikacja ILAE z 2017 r.		Dotychczasowe mianownictwo	
Wersja polska	Wersja angielska	Wersja polska	Wersja angielska
Napad ogniskowy bez zaburzeń przytomności	<i>Focal aware seizure</i>	Napad częściowy prosty	<i>Simple partial seizure</i>
Napad ogniskowy z zaburzeniami przytomności	<i>Focal impaired awareness seizure</i>	Napad częściowy złożony	<i>Complex partial seizure</i>
Napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny	<i>Focal to bilateral tonic-clonic seizure</i>	Napad (częściowy) wtórnie uogólniony	<i>Secondarily generalized seizure</i>

2.3. Epidemiologia

DANE ŚWIATOWE I EUROPEJSKIE

Padaczka jest schorzeniem neurologicznym, które dotyczy około 50 mln osób na świecie. Szacuje się, że każdego roku diagnozowanych jest 5 mln przypadków – około 2,8 razy częściej w krajach o niskim i średnim dochodzie niż w krajach z wysokim dochodem. Na tak dużą liczbę przypadków składa się nie tylko padaczka idiopatyczna, ale też padaczka w następstwie urazów w obrębie głowy, udarów, infekcji, czy też guzów mózgu [3]. Na podstawie przeglądu systematycznego i metaanalizy międzynarodowych badań, współczynnik chorobowości szacowany jest na 6,38 na 1000 osób [95% CI: 5,57; 7,30], zaś współczynnik zapadalności na 61,44 na 100 000 osób [95% CI: 50,75; 74,38]. Padaczka rozpoznawana jest częściej u mężczyzn, niż u kobiet [19].

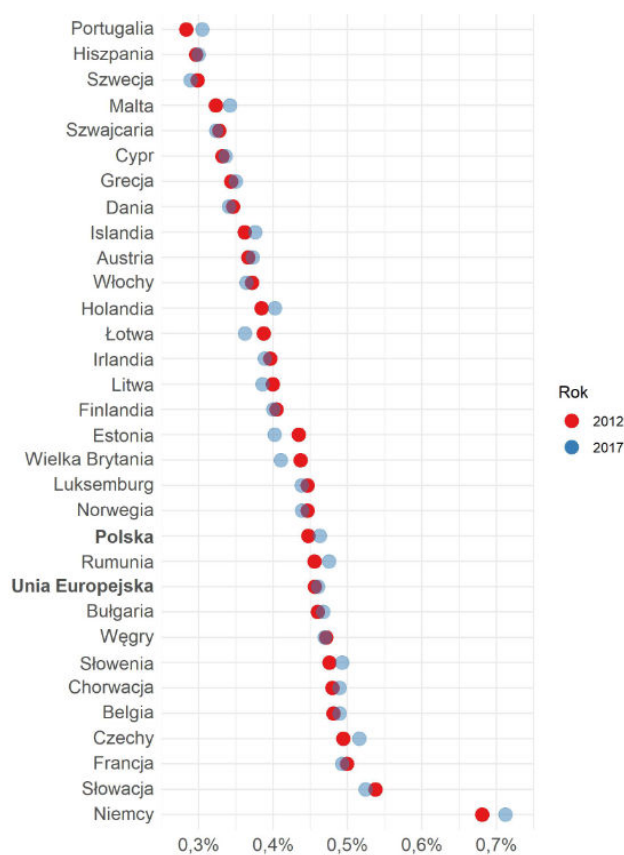
W Europie chorobowość szacowana jest na 8,23 na 1000 mieszkańców, co przekłada się na około 6 mln osób chorujących ze zdiagnozowaną padaczką w tej części świata [20].

DANE POLSKIE

Nie odnaleziono wiarygodnych badań epidemiologicznych przedstawiające aktualne współczynniki rozpowszechnienia i zapadalności na padaczkę dla populacji Polski.

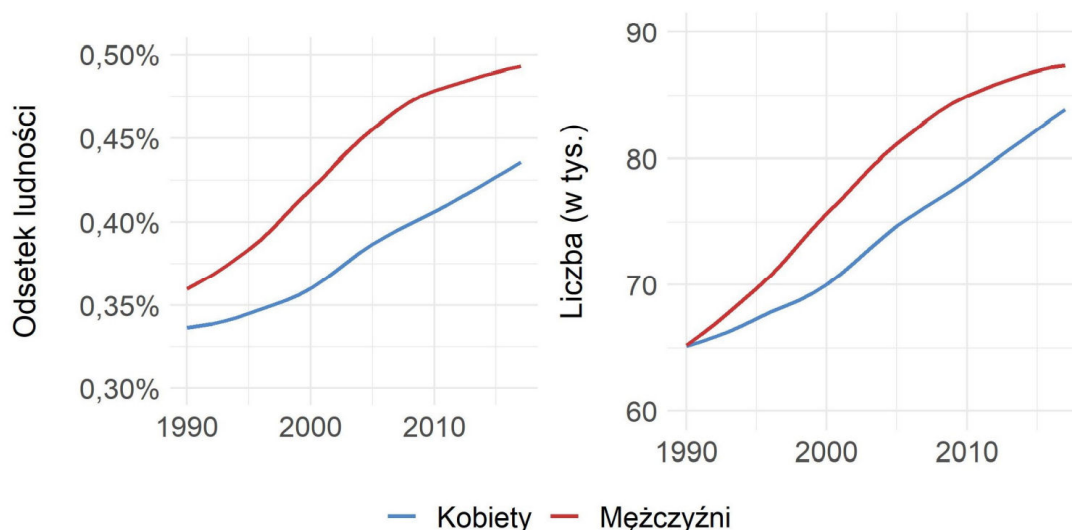
Według danych IHME (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*) w 2017 roku w Polsce na padaczkę chorowało 0,46% populacji, wartość ta była zbliżona do średniej państw Unii Europejskiej (Wykres 2). Największy odsetek chorych na padaczkę odnotowano w Niemczech, Słowacji i Czechach, gdzie w 2017 roku chorowało >0,5% populacji. Zgodnie z szacunkami IHME, w latach 1990–2017 obserwowano stały wzrostowy trend liczby osób chorych na padaczkę i według szacunków instytutu w 2017 r. schorzenie to dotyczyło łącznie 171,2 tys. osób (Wykres 3) [4].

Wykres 2.
Odsetek osób chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017



Źródło: Raport NFZ o zdrowiu: Padaczka [4]

Wykres 3.
Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990–2017) wg płci – opracowanie NFZ na podstawie danych IHME (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*)

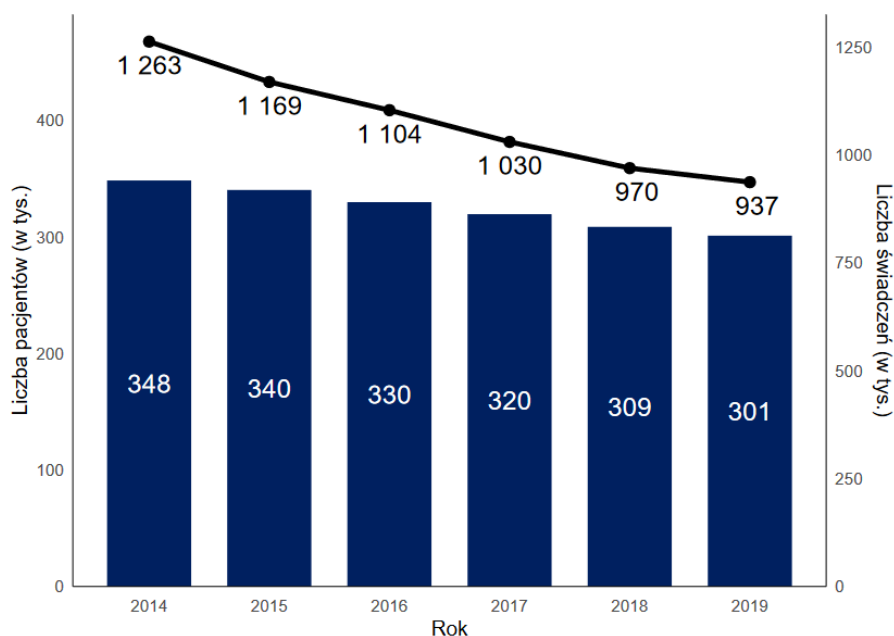


Źródło: Raport NFZ o zdrowiu: Padaczka [4]
 G40 – Padaczka, G41 – Stan padaczkowy Z82.0 - Obciążenie rodzinne padaczką i innymi chorobami układu nerwowego

Z kolei dane NFZ, obejmujące informacje o udzielonych świadczeniach zdrowotnych i liczbie zrealizowanych recept na leki przeciwpadaczkowe (LPP), wskazują na znacznie większą liczbę pacjentów z rozpoznaną padaczką w Polsce. Zgodnie z informacją podaną w raporcie NFZ o zdrowiu z 2020 roku, w Polsce w 2019 roku udzielono świadczenia 301 tys. pacjentom z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego. Według tych danych od 2014 roku obserwuje się spadkowy trend w liczbie pacjentów z rozpoznaną padaczką (Wykres 4) [4]. Trend ten potwierdzają również aktualniejsze dane, opublikowane w marcu bieżącego roku na stronie rządowej e-zdrowie, wg których liczba pacjentów którym udzielono świadczenie zdrowotne z rozpoznaniem głównym padaczki (G40 ICD-10) wynosiła w 2020 roku 268,9 tys. (w tym 225,6 tys. dorosłych), zaś od stycznia do listopada 2021 – 253,5 tys. (211,1 tys. dorosłych) [21].

Wykres 4.

Liczba pacjentów oraz liczba świadczeń udzielonych pacjentom z rozpoznaniem padaczki (ICD-10: G40) lub stanu padaczkowego (ICD-10: G41)



Źródło: Raport NFZ o zdrowiu: Padaczka [4]

Co najmniej jedną receptę na refundowany LPP w 2019 r. wykupiło 665,6 tys. osób, należy jednak pamiętać, że część analizowanych substancji może być stosowana w innych wskazaniach. Z danych przedstawionych w raporcie, spośród pacjentów wykupujących w 2019 r. LPP, 51% (338,1 tys. pacjentów) miało choć raz rozpoznanie padaczki lub stanu padaczkowego.

Napady ogniskowe stanowią dominujący typ napadów padaczkowych [22]. Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim prof. dr hab. n med. Danuty Ryglewicz, byłej Konsultant Krajowej w dziedzinie Neurologii, w Polsce napady padaczkowe częściowe występują u około 70% chorych [23]. Z kolei padaczkę lekooporną stwierdza się w przypadku ~30% chorych [15]. Na tej podstawie można oszacować, że aktualnie w Polsce około 70 tys. pacjentów cierpi na lekooporną padaczkę z napadami ogniskowymi.

2.4. Etiologia i patogeneza

Padaczka to choroba o niejednolitej etiologii oraz wieloczynnikowej patogenezie. Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań w obrębie mózgowia, czego konsekwencją są nieprovokowane napady drgawkowe, może zależeć od właściwości całego obszaru kory mózgowej lub konkretnej grupy komórek nerwowych. W przypadku padaczki ogniskowej mamy do czynienia z wyładowaniami grupy komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, które tworzą tzw. ognisko padaczkowe. Ognisko padaczkowe mogą tworzyć komórki nieprawidłowo ukształtowane w czasie neurogenezy albo komórki, które uległy uszkodzeniu w późniejszym okresie życia. Padaczka mająca swój początek u osób w wieku dorosłym jest spowodowana zwykle zmianami o charakterze ogniskowym – urazami, guzem mózgu, malformacjami naczyniowymi, czy chorobami naczyniowymi mózgu [13]. Z kolei pierwsze objawy padaczki uwarunkowanej genetycznie zwykle pojawiają się w wieku dziecięcym [24].

U większości chorych (65–75%) nie udaje się ustalić etiologii napadów drgawkowych. Do najczęstszych przyczyn padaczki w Polsce należą urazy głowy (ok. 20% przypadków) oraz uszkodzenia okołoporodowe (ok. 10%). Często przyczyną padaczki są również choroby naczyniowe mózgu takie jak udary, krwotok podpajęczynówkowy czy anomalie naczyniowe, jak również choroby demielinizacyjne i zwyrodnieniowe, które stanowią przyczynę padaczki w przypadku 5% chorych. Innym częstym czynnikiem powodującym padaczkę jest choroba nowotworowa w obrębie mózgu, odpowiedzialna za około 4% przypadków [24].

Aktualna klasyfikacja ILAE 2017 dzieli etiologię padaczki na 6 podstawowych grup (Rysunek 2; Tabela 2). U pojedynczego pacjenta choroba może zostać zaklasyfikowana do więcej niż jednej grupy etiologicznej [16].

Tabela 2.
Grupy etiologiczne padaczki wg ILAE 2017 [16]

Grupa etiologiczna	Opis
Strukturalna	Nieprawidłowości widoczne w badaniach neuroobrazujących. Zmiany strukturalne mogą być nabyte, np. udar mózgu, uraz, infekcja lub wrodzone prowadzące do wad rozwojowych kory mózgowej.
Genetyczna	Padaczka wynikająca bezpośrednio ze znanej lub domniemanej mutacji genetycznej, której głównym objawem są napady drgawkowe. Padaczki te są różnorodne a ich podłoże genetyczne często nie jest znane. Najlepiej poznanym przykładem padaczki o podłożu genetycznym jest zespół Draveta, w którym >80% pacjentów posiada patogenny wariant SCN1A.
Infekcyjna	Padaczka jest wynikiem znanej infekcji, której głównym objawem są napady padaczkowe. Przykładami infekcji występujących w różnych rejonach świata a prowadzących do padaczki są: neurocysticerkoza, gruźlica, HIV, malaria mózgowa, podostre stwardniające zapalenie mózgu, toksoplazmoza mózgowa, infekcja wirusem Zika.
Metaboliczna	Padaczka jest wynikiem choroby metabolicznej, której jednym z głównych objawów są napady drgawkowe. Przykładem są: porfiria, mocznica, aminokwasopatie i napady zależne od pirydoksyny. Często defekty metaboliczne mają podłoże genetyczne.

Grupa etiologiczna	Opis
Immunologiczna	Padaczka jest wynikiem choroby immunologicznej, której jednym z głównych objawów są napady drgawkowe. Napady te są spowodowane stanem zapalnym w obrębie OUN. Przykładem jest zapalenie mózgu z udziałem receptorów anty-NMDA.
Nieznana	U pacjentów z potwierdzoną diagnozą padaczki, jednak nieznaną etiologią, co często wynika z braku dostępności do zasobów.

2.5. Diagnostyka

Podstawą prawidłowo postawionej diagnozy jest dokładny wywiad lekarski w połączeniu z wywiadem od osoby, która była świadkiem napadu. Szczegółowy wywiad powinien uwzględniać dokładny przebieg i okoliczności napadu drgawkowego – napad prowokowany vs nieprowokowany, czy wystąpiła utrata przytomności, czy drgawki objęły całe ciało, czy były ograniczone tylko do części ciała, czy wystąpił zwrot gałek ocznych. Ponadto lekarz w trakcie wywiadu powinien uzyskać informacje na temat uwarunkowań genetycznych (czy występowała padaczka w rodzinie), czy pacjent choruje na padaczkę lub inne choroby oraz na temat rodzaju przyjmowanych leków (w tym ewentualnie leków przeciwpadaczkowych). Ponadto bardzo przydatne jest udokumentowanie obrazu klinicznego napadu, w tym celu warto korzystać z dostępnych urządzeń elektronicznych (np. telefonu komórkowego) [13, 15].

Ponadto u każdego pacjenta należy wykonać:

- badanie podstawowe krwi,
- badanie elektrokardiograficzne (EKG),
- badanie EEG,
- badanie neuroobrazujące [15].

Zaleca się również konsultację psychologiczną, w przypadku gdy podejrzewa się psychogenne tło napadów [15].

BADANIE EEG

Podstawowym badaniem wykonywanym w przypadku podejrzenia padaczki jest EEG. Badanie to wspiera kliniczne rozpoznanie choroby, jednak nie powinno stanowić podstawy do rozpoznania, gdy brak jest informacji klinicznej. Wykonuje się badanie EEG spoczynkowe oraz z aktywacją zapisu (rutynowo wykonuje się hiperwentylację i fotostymulację). Jedynie u 30% pacjentów udaje się uchwycić zapis w trakcie napadu. Niemniej międzynapadowy zapis również dostarcza istotnych informacji - pozwala wykazać 2 typy zmian: charakterystyczne (potwierdzające rozpoznanie padaczki) oraz niecharakterystyczne. Charakterystycznym obrazem międzynapadowym jest napadowe wyładowanie iglicy z falą wolną, po których zwykle następują fale wolne (niekiedy przyjmują wzór zespołu iglicy z falą wolną lub fali ostrej z falą wolną). Charakterystyczne zmiany w zapisie międzynapadowym stwierdza się u 30–70% chorych, u pozostałych chorych zapisy EEG są

prawidłowe, co nie wyklucza padaczki (w szczególności w przypadku napadów ogniskowych). Czułość badania jest większa, gdy wykona się je w krótkim czasie od wystąpienia napadu padaczkowego lub, gdy monitoruje się pacjenta w trakcie snu i po deprivacji snu (w warunkach oddziału szpitalnego) [13, 15, 24].

Badanie EEG jest przydatne we wszystkich wymienionych sytuacjach:

- pomaga w rozpoznaniu padaczki,
- pomaga w rozpoznaniu stanu padaczkowego,
- pomaga w klasyfikowaniu padaczki i zespołu padaczkowego,
- umożliwia lokalizację ogniska padaczkorodnego,
- umożliwia przewidywanie nawrotu napadów padaczkowych po pierwszym niesprowokowanym napadzie lub po odstawieniu leku przeciwpadaczkowego,
- umożliwia śledzenie reakcji na leczenie w idiopatycznej padaczce uogólnionej z napadami nieświadomości,
- niekiedy świadczy o przyczynie padaczki [25].

Niekiedy u pacjenta zasadne jest wykonanie długotrwałego monitorowania wideo-EEG w ośrodku specjalistycznym. W szczególności badanie to należy wykonać w przypadku, gdy standardowe postępowanie diagnostyczne nie daje pełnych podstaw do postawienia diagnozy, gdy istnieje podejrzenie napadów niepadaczkowych lub rozważa się możliwość leczenia operacyjnego padaczki. Zalecane jest jednoczesny zapis poligraficzny EEG i EKG [13, 15].

BADANIA NEUROOBRAZUJĄCE

Rezonans magnetyczny (MRI) stanowi metodę z wyboru w diagnostyce chorych z padaczką. Badanie to pozwala na wykrywanie zmian ogniskowych (np. nowotwory, malformacje naczyniowe, dysplazje korowe), a przez to dokładniejsze i szybsze ustalenie przyczyny, jak również lokalizację, charakter i rozległość zmian patologicznych. U pacjentów z padaczką lekooporną badanie MRI przeprowadza się według specjalistycznych protokołów i wymaga doświadczenia w celu ujawnienia ewentualnej przyczyny (np. stwardnienia przyśrodkowej części płata skroniowego) i jest podstawą do rozważenia zabiegu chirurgicznego [13, 15, 24].

Badanie metodą tomografii komputerowej (CT) przeprowadza się w przypadku konieczności pilnej diagnozy w ostrych napadach padaczkowych (wykrycie np. krwiaka pourazowego, guza mózgu) lub u osób z bezwzględными lub względnymi przeciwwskazaniami radiologicznymi do wykonania MRI [13, 15, 24].

Badania czynnościowe (MRI, PET, SPECT) umożliwiają wykrycie ogniska padaczkowego, które cechuje się zmianami metabolizmu i/lub miejscowego przepływu krwi (gdy nie wykaże się zmian strukturalnych) [13].

INNE BADANIA

Inne badania, takie jak badanie krwi, EKG, badanie neurologiczne powinny być wykonane w celu wykluczenia innych możliwych przyczyn drgawek [13].

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Napady drgawkowe mogą występować nie tylko jako przejaw aktywności padaczkowej, lecz również być związane z przyczynami poza mózgowymi w przebiegu innych stanów lub chorób, do których należą:

- silny ból, migrena,
- ciąża,
- stres, napady paniki,
- spadek ciśnienia tętniczego krwi (np. po obfitym posiłku),
- odruch z zatoki szyjnej (np. po uderzeniu w szyję),
- niewydolność krążenia,
- zaburzenia rytmu serca, zbyt gwałtowne opróżnienie pęcherza moczowego u starszych mężczyzn, omdlenia,
- hipoglikemia,
- niedotlenienie, zespół hiperwentylacji,
- toksyczne uszkodzenie wątroby,
- niewydolność wielonarządowa,
- katapleksja,
- zaburzenia ruchowe – mioklonie, napadowa choreoatetoza,
- narkolepsja i bezdech senny,
- przejściowa niepamięć całkowita,
- napady psychogenne [13, 24].

2.6. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny i przebieg naturalny zależą od typu padaczki. W przypadku choroby z napadami ogniskowymi objawy zależą głównie od umiejscowienia ogniska padaczkowego. W sytuacji, gdy ognisko znajduje się w obrębie kory ruchowej mózgu występują napady o charakterze ruchowym (np. zwrot gałek ocznych w jedną stronę, drżenie ręki). Jeśli ognisko nie znajduje się w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Z kolei w przypadku ogniska padaczkowego umiejscowionego w obrębie płata skroniowego napady mogą przypominać zaburzenia psychiczne. U części pacjentów z początkowo ogniskowym typem napadu, może nastąpić rozprzestrzenienie się wyładowań na całą korę mózgową i prowadzić do utraty przytomności z drgawkami uogólnionymi - napad ogniskowy przechodzący w obustronny toniczno-kloniczny. Charakterystyczny

obraz kliniczny w przebiegu danego typu napadu padaczkowego przedstawiono poniżej (Tabela 3) [13, 26].

Tabela 3.
Obraz kliniczny w zależności od rodzaju napadów padaczkowych [13]

Rodzaj napadu	Obraz kliniczny
Napady ogniskowe bez zaburzeń przytomności	Zachowany kontakt z chorym (zachowana świadomość własnej osoby i otoczenia)
Napady ogniskowe z zaburzeniami przytomności	W trakcie napadu chory nie wykonuje poleceń, a po napadzie nie pamięta co się z nim działo. Często tego rodzaju napadom towarzyszą automatyzmy polegające na wykonywaniu stereotypowych, z pozoru celowych czynności, np. żucie, oblizywanie warg, cmokanie, wycieranie kurzu, głaskanie lub wyrażanie emocji za pomocą mimiki. Mogą występować omamy wzrokowe i słuchowe. Po napadzie występują przemijające (po kilku sekundach do kilku godzin) zamącenia świadomości.
Napady nieświadomości	Nagła, krótkotrwała (trwająca kilka sekund) utrata świadomości bez utraty postawy. W czasie napadu chory przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Czasem występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe takie jak mruganie powiek, ruchy żucia lub spadek napięcia mięśniowego.
Napady miokloniczne	Występują gwałtowne, krótkie skurcze mięśni („szarpnięcia”) – jednostronne, obustronne, synchroniczne lub niesynchroniczne. Mioklonie mogą mieć różne nasilenie od dyskretnych, np. nieznaczne ruchy mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, po masywne, obustronne skurcze, obejmujące jednocześnie głowę, kończyny i tułów.
Napady atoniczne	Nagły spadek napięcia mięśni o charakterze ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym. Napady te prowadzą do upadku, narażając chorego na obrażenia ciała.
Napady toniczno-kloniczne	W fazie tonicznej występuje początkowo toniczne wyprężenie tułowia oraz kończyn, głośny krzyk i sinica spowodowana skurczem mięśni krtani, międzybrowowych i przepony, przygryzienie języka spowodowane skurczem mięśni żwaczy lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), dochodzi do przyspieszenia czynności serca, wzrostu ciśnienia tętniczego i rozszerzenia źrenic. Po upływie 10–20 s następuje faza drgawek klonicznych – dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni trwających kilka minut. Po napadzie chorzy nie wybudzają się od razu, po odzyskaniu przytomności są senni i splątani, często zapadają w sen, z którego budzą się rozbici, z bólem mięśni i głowy. U chorych mogą występować również tylko napady toniczne (faza skurczu mięśni) lub tyko kloniczne (faza drgawek klonicznych).

Po pojedynczym nieprovokowany napadzie padaczkowym ryzyko wystąpienia drugiego napadu wynosi 40–52%. Z kolei ryzyko wystąpienia kolejnego napadu po dwóch nieprovokowanych, niegorączkowych napadach w ciągu 4 lat wynosi 73% [95%CI: 59–87%]. Ogólne ryzyko wystąpienia kolejnych napadów po dwóch nieprovokowanych napadach jest duże i szacuje się je na 60–90%. Należy jednak pamiętać, że ryzyko wystąpienia kolejnego napadu może być równie wysokie już po pierwszym incydencie, co zależy od indywidualnej charakterystyki pacjenta. Do czynników ryzyka wystąpienia ponownego napadu po pierwszym epizodzie należą m.in.:

- choroba podstawowa (udar mózgu, upośledzenie umysłowe),
- nieprawidłowe badania neurologiczne,
- obecność wyładowań padaczkowych w zapisie EEG,
- uszkodzenie mózgu obecne w badaniach neuroobrazujących mogące stanowić ognisko padaczkorodne [27].

Niekiedy u pacjenta może wystąpić stan padaczkowy – zaburzenie, które jest wynikiem niewydolności mechanizmów odpowiedzialnych za zakończenie napadu padaczkowego lub uruchomienia mechanizmów prowadzących do nadmiernego wydłużenia czasu trwania napadu. Stan padaczkowy można podzielić na dwie podstawowe kategorie, tj.:

- z wyraźnymi objawami ruchowymi, m.in. drgawkowy stan padaczkowy (występujący najczęściej) oraz miokloniczny stan padaczkowy,
- bez wyraźnych objawów ruchowych, m.in. stan padaczkowy napadów nieświadomości oraz ogniskowy stan padaczkowy z zaburzeniami lub bez zaburzeń przytomności [13].

W definicji stanu padaczkowego wyróżnia się dwa istotne punkty czasowe:

- t_1 – określa czas, po którym należy rozpocząć leczenie (po przekroczeniu tego punktu samoistne ustąpienie napadu padaczkowego jest mało prawdopodobne),
- t_2 – określa czas po którym pojawia się ryzyko rozwoju trwałych następstw napadu (uszkodzenia układu nerwowego) [13].

Punkty czasowe t_1 i t_2 są różne dla poszczególnych typów stanu padaczkowego (Tabela 4).

Tabela 4.
Punkty czasowe t_1 i t_2 w zależności od typu stanu padaczkowego [13]

Stan padaczkowy	t_1	t_2
Drgawkowy (toniczny-kloniczny)	5 min	30 min
Ogniskowy z zaburzeniami przytomności	10 min	>60 min
Napadów nieświadomości	10–15 min	Nie określono

2.7. Rokowanie

W przypadku padaczki rokowanie w głównej mierze zależy od prawdopodobieństwa utrzymania braku napadów padaczkowych u pacjenta leczonego lekami przeciwpadaczkowymi. Niewiele wiadomo na temat naturalnego przebiegu nieleczonej choroby. Zwykle padaczka jest chorobą przebiegającą łagodnie, u większości chorych rokowanie jest dobre, a leczenie pozwala na pełną kontrolę napadów. U około 50% chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego, niemniej u około 30% stwierdza się padaczkę lekooporną. Wczesna odpowiedź na leczenie jest ważnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego rokowania. Do czynników negatywnych należą częste napady w momencie rozpoznania, niepełnosprawność intelektualna i etiologia objawowa padaczki [13, 26].

Pomimo ogólnie dobrego rokowania związanego z napadami padaczki, z chorobą związane jest około 2–4 krotnie zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Roczna śmiertelność wśród osób z padaczką waha się od 1 do 8 na 100 tys. osób. Zwiększona śmiertelność często wynika z podłoża epileptogennego prowadzącego do napadów padaczkowych. Jednak częstą

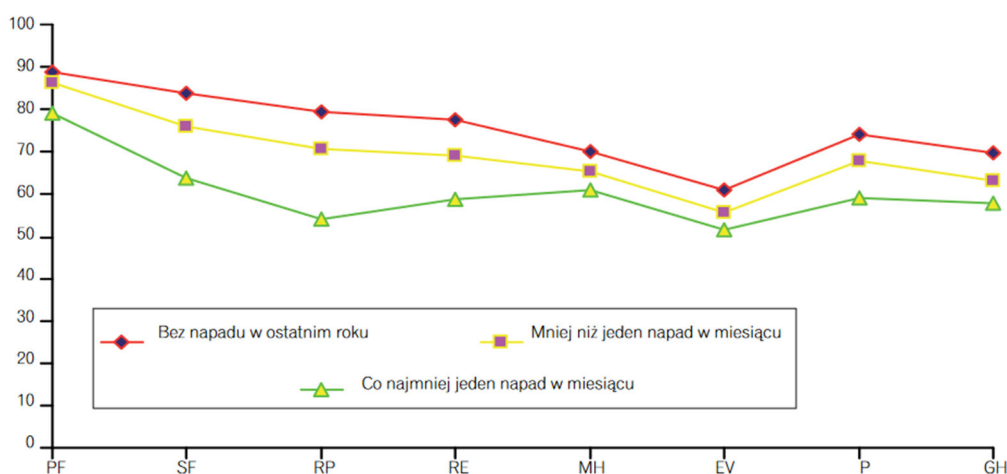
bezpośrednią przyczyną przedwczesnego zgonu jest napad padaczkowy, w szczególności stan padaczkowy (10%) oraz wypadki i obrażenia ciała związane z napadem (5%). Ponadto wśród chorych z padaczką częściej w porównaniu z populacją ogólną dochodzi do samobójstw. Ryzyko zgonu jest większe u pacjentów, u których nie udało się całkowicie opanować napadów [13, 26, 28].

Inną możliwą przyczyną zgonu u pacjentów z padaczką jest tzw. zespół nagłej nieoczekiwanej śmierci pacjentów z padaczką (SUDEP, ang. *Sudden Unexpected Death in Epileptic Patients*). Jest to nagła, niespodziewana, niezwiązana z urazem śmierć osoby chorej na padaczkę. Zespół ten występuje zwykle u osób w wieku pomiędzy 20. a 45. rokiem życia. Ogólne ryzyko SUDEP u pacjentów z padaczką wynosi 2%, niemniej wzrasta istotnie w przypadku chorych z padaczką lekooporną do nawet 10–17%, będąc główną bezpośrednią przyczyną zgonu w tej grupie chorych [29].

2.8. Wpływ choroby na jakość życia i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Padaczka stanowi duże obciążenie dla społeczeństwa, wiąże się z obniżoną jakością życia pacjenta, w sposób negatywny wpływa na jego samoocenę, relacje, życie zawodowe i rodzinne. Jednym z głównych czynników mających wpływ na obniżenie jakości życia chorych z padaczką jest częstość i ciężkość doświadczanych napadów. W badaniu Baker 1997, obejmującym ponad 5000 chorych na padaczkę z 15 krajów europejskich, wykazano, że pacjenci, którzy doświadczali co najmniej jednego napadu w miesiącu mieli znacznie obniżoną jakość życia ocenianą wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z chorymi, którzy w ciągu ostatniego roku byli wolni od napadów padaczkowych (Wykres 5) [5].

Wykres 5.
Status zdrowotny na podstawie SF-36 w zależności od częstości napadów



Źródło: na podstawie Baker 1997 [5] za Jacoby 2009 (tłumaczenie polskie) [30]

PF – funkcjonowanie fizyczne (Physical functioning); SF – funkcjonowanie społeczne (Social functioning); RP – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (Role limitation; Physical); RE – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (Role limitation; Emotional); MH – poczucie zdrowia psychicznego (Mental health); W – witalność (Energy/vitality); P – dolegliwości bólowe (Pain); GH – ogólne poczucie zdrowia (General Health)

Wyniki przeglądu systematycznego obejmującego 86 badań oceniających jakość życia łącznie u 32 683 pacjentów z padaczką potwierdzają, że częstość i nasilenie napadów padaczkowych są najczęstszymi predyktorami obniżonej jakości życia. W pracy tej wykazano ponadto, że u pacjentów z padaczką często występuje depresja i stany lękowe [31]. W badaniu Strzelczyk 2017 depresję stwierdzono u 28% pacjentów z lekooporną padaczką w pierwszym roku obserwacji oraz u 10% w grupie kontrolnej odpowiadającej populacji ogólnej ($p < 0,001$) [32].

Do innych czynników w negatywny sposób wpływających na jakość życia pacjentów z padaczką należą: brak wsparcia społecznego, stygmatyzacja i obawy związane z zatrudnieniem [33]. Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w 2009 r. wśród pacjentów i neurologów w Polsce, jedynie 49% chorych na padaczkę w wieku produkcyjnym było aktywnych zawodowo. Pracę częścię podejmowali pacjenci, u których napady padaczkowe występowały rzadziej (< 1 x w ciągu roku) w porównaniu z chorymi, doświadczającymi > 1 napadu padaczkowego w ciągu roku ($p \leq 0,001$) [34]. Niemniej, porównując dane z 2009 z danymi z 2003 roku zaprezentowanymi w badaniu SPOKE (24% zatrudnionych pacjentów z padaczką), obserwuje się trend wzrostowy odsetka pacjentów podejmujących aktywność zawodową w Polsce [35, 36]. Wzrost ten związany był prawdopodobnie z wprowadzaniem coraz bardziej skutecznych terapii LPP, ale również ze zmianami społecznymi i ekonomicznymi dokonującymi się w Polsce w tamtym czasie. Niemniej, pomimo obserwowanego wzrostowego trendu w zatrudnieniu chorych na padaczkę, wskaźniki te wciąż są znacznie niższe od obserwowanych w innych krajach, np. w Hiszpanii – 58% pracujących zawodowo w podobnym okresie [37], a w Niemczech nawet 77% zatrudnionych z padaczką [38].

Z uwagi, iż padaczka jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób neurologicznych, generuje znaczne obciążenie finansowe dla systemu zdrowotnego i pacjentów. Zgodnie z analizą przeprowadzoną w pracy Jędrzejczak 2021 roczne koszty bezpośrednie i pośrednie związane z padaczką w Polsce wyniosły w 2014 roku 410 mln euro i malały w kolejnych latach do 361 mln euro w 2018 roku. Większą część ogólnych kosztów padaczki (76–83% całkowitych kosztów) stanowiły koszty pośrednie – związane głównie z długim absenteeizmem (87–92% całkowitych kosztów pośrednich). Z kolei koszty bezpośrednie rosły z 69 mln euro w 2014 do 80 mln euro w 2018 r., co związane było głównie ze wzrostem kosztów LPP i opieki szpitalnej (Tabela 5) [39].

Tabela 5.
Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z padaczką w Polsce, lata 2014–2018

Kategoria kosztów	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018
Bezpośrednie	69,5 (16,9%)	73,2 (20,0%)	72,4 (24,4%)	78,5 (23,3%)	79,8 (22,1%)
Pośrednie	340,8 (83,1%)	293,7 (80,0%)	223,9 (75,6%)	258,1 (76,7%)	281,5 (77,9%)
Łącznie	410,2	366,9	296,3	336,6	361,3

2.9. Leczenie i monitorowanie

Terapia padaczki obejmuje leczenie doraźne napadu padaczkowego oraz leczenie przewlekłe, którego celem jest zapobieganie nawrotom napadów. Większość napadów padaczkowych przemija samoistnie w ciągu mniej niż 2 minut, niekiedy jednak napady mogą utrzymywać się przez ponad 5 minut, należy wtedy postępować jak w przypadku stanu padaczkowego. Postępowanie w przypadku stanu padaczkowego polega na ustabilizowaniu stanu klinicznego chorego, monitorowaniu czynności życiowych, podaniu tlenu, oznaczeniu glukozy we krwi i innych parametrów laboratoryjnych. Należy choremu podać midazolam domięśniowo lub diazepam dożylnie (i.v.), a w przypadku utrzymujących się drgawek walproinian sodu i.v. lub lewetyracetam i.v. [13].

Celem leczenia przewlekłego jest całkowite ustąpienie napadów lub zmniejszenie częstości i zapobieganie ich nawrotom, przy jak najmniejszych objawach niepożądanych leczenia. Zmniejszenie liczby napadów bezpośrednio wpływa na poprawę standardu i jakości życia chorego [27].

Leczenie powinno być rozpoczynane u pacjentów, u których wystąpią dwa niesprovokowane napady padaczkowe w odstępie ponad 24 godzin. Niekiedy można rozpocząć terapię już po pierwszym napadzie, w sytuacji gdy istnieje duże ryzyko nawrotu szacowane na przynajmniej 60%. Wybór leczenia przeciwpadaczkowego zależy głównie od typu napadów, postaci padaczki lub zespołu padaczkowego oraz tolerancji leków. Leczenie powinno być dostosowywane indywidualnie do potrzeb oraz charakterystyki pacjenta, w szczególności powinno się uwzględniać: wiek (grupy specjalne to dzieci, kobiety w wieku rozrodczym, osoby po 65 r.ż.), płeć, styl życia, aktywność zawodową oraz choroby współistniejące [15, 27].

Aktualnie dostępnych jest ponad 20 LPP różniących się mechanizmem działania oraz profilem bezpieczeństwa (Tabela 6).

Tabela 6.
LPP zarejestrowane w Polsce, które mogą być stosowane u pacjentów z padaczką ogniskową

Lek	Nazwa handlowa ^a	Refundacja w padaczce w Polsce	Zakres wskazań objętych w refundacją
Karbamazepina	Amizepin, Finlepsin, Finlepsin 200 retard, Finlepsin 400 retard, Neurotop retard 300, Neurotop retard 600, Tegretol, Tegretol CR 200, Tegretol CR 400	TAK	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <i>Off label:</i> 1) stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu – leczenie wspomagające; 2) neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
Fenytoina	Phenytoinum WZF	TAK	Padaczka

Lek	Nazwa handlowa ^a	Refundacja w padaczkę w Polsce	Zakres wskazań objętych w refundacją
Walproinian	<i>Kwas walproinowy:</i> Convulex, Convulex 150, Convulex 300 <i>Kwas walproinowy + walproinian sodu:</i> Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500, Depakine Chronosphere 100, 250, 500, 750, 1000, ValproLEK 300, 500; <i>Walproinian sodu:</i> Absenor, Convial Chrono, Convulex, Depakine	TAK	1) Padaczka ; 2) Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe <i>Off-label:</i> Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Fenobarbital	Luminalum	TAK	Padaczka
Okскарbazepina	Karbagen, Oxcarbazeplin NeuroPharma, Oxepilax	TAK	Padaczka
	Trileptal	TAK	Padaczka oporna na leczenie
Lewetyracetam	Cezarius, Levebon, Levetiracetam Accord, Levetiracetam Aurovitas, Levetiracetam NeuroPharma, Normeg, Polkepral, Trund, Vetira	TAK	Padaczka
	Keppra	TAK	Padaczka oporna na leczenie
Lamotrygina	Lamilept, Lamitrin, Lamitrin S, Symla	TAK	1) Padaczka ; 2) Choroba afektywna dwubiegunowa <i>Off-label:</i> 1) stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające; 2) neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
	Epitrigine, Lamotrix	TAK	1) Padaczka oporna na leczenie ; 2) Choroba afektywna dwubiegunowa <i>Off-label:</i> 1) stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające; 2) neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Tiagabina	Gabitril	TAK	Padaczka oporna na leczenie
Wigabatryna	Sabril	TAK	1) Padaczka oporna na leczenie ; 2) Zespół Westa <i>Off-label:</i> stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia
Gabapentyna	Gabagamma 100, Gabapentin Aurovitas, Gabapentin Teva, Neurax 100, Neura 300, Neurax 400, Neurotin 100, Neurotin 300, Neurotin 400, Neurotin 600, Neurotin 800, Sympleptic	TAK	Padaczka oporna na leczenie <i>Off-label:</i> ból inny niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory
Topiramet	Epitoram, Etopro, Oritop, Topamax, Topiramet Bluefish, Toramat	TAK	Padaczka oporna na leczenie <i>Off-label:</i> zespół Tourette'a
Brywaracetam	Briviact	TAK	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

Lek	Nazwa handlowa ^a	Refundacja w padaczce w Polsce	Zakres wskazań objętych w refundacją
Lakozamid	Arkvimma, Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Teva, Seizpat, Trelema, Vimpat, Zilibra	TAK	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 <i>Off-label:</i> terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej
Cenobamat	Ontozry	NIE	-
Pregabalina	Lyrica, Naxalgan, Preato, Pregabalin Sandoz	NIE	Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym; <i>Off-label:</i> neuropatia u dzieci do 18 r.ż.
Eslikarbazepina	Zebinix	NIE	-
Perampanel	Fycompa	NIE	-
Zonisamid	Zonegran, Zonisamide Mylan, Zonisamide Sandoz, Zonisamdum Neuraxpharm	NIE	-
Rufinamid	Inovelon	NIE	-
Prymidon	Mizodin	NIE	-

a) W przypadku leków refundowanych podano nazwy handlowe produktów objętych refundacją.

Terapię przeciwpadaczkową rozpoczyna się od leczenia pojedynczym LPP (monoterapia). W przypadku braku skuteczności pierwszej terapii lekarz powinien podjąć próbę leczenia drugim lekiem, o odmiennym mechanizmie działania – również w monoterapii. Zmianę leku dokonuje się w taki sposób, że stopniowo zwiększa się dawkę jednego leku, jednocześnie zmniejszając dawkę leku wycofywanego. W przypadku braku skuteczności leczenia kolejnymi dwoma lekami w monoterapii zaleca się wprowadzenie terapii skojarzonej, zwykle złożonej z dwóch leków. Leczenie złożone z więcej niż z trzech leków nie jest zalecane, powinno być stosowane wyłącznie w szczególnie ciężkich przypadkach. Leki o tym samym mechanizmie działania nie powinny być stosowane jednocześnie, z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Niektóre LPP mogą nasilać poszczególne typy napadów, dlatego istotny jest dostęp do różnorodnych opcji terapeutycznych i wyważenie korzyści względem ryzyka związanego z kolejną terapią [15, 27]. Wśród LPP wyróżnia się znane od dawna leki pierwszej i drugiej generacji oraz pojawiające się od końca lat 90. XX wieku najnowsze leki trzeciej generacji (Tabela 7).

Oceniany lek CNB należy do leków trzeciej generacji. Posiada unikatowy w stosunku do pozostałych LPP podwójny, komplementarny mechanizm działania. CNB działa jako pozytywny allosteryczny modulator receptorów GABA_A w miejscu wiążącym substancje inne niż beznodiazepiny oraz jako preferencyjny bloker długotrwałego prądu sodowego. Taki podwójny mechanizm działania powoduje, że CNB może być skuteczny zarówno w zapobieganiu napadom drgawkowym, jak i w ograniczaniu szerzenia się napadu [10, 11].

Tabela 7.
Klasyfikacja LPP

LPP I generacji	LPP II generacji	LPP III generacji
Fenobarbital, fenytoina, primidon, etosuksamid, diazepam, karbamazepina, klonazepam, walproinian, klorazepat	Gabapentyna, lamotrygina, topiramata, tiagabina, lewetyracetam, okskarbazepina, zonisamid, pregabalina	Lakozamid, rufinamid, klobazam, perampanel, eslikarbazepina, brywaracetam, wigabatryna, kannabidiol, cenobamat

Pomimo dostępu do szerokiego wachlarza możliwości leczenia padaczki u około 30% pacjentów wciąż nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych. W takich przypadkach należy ponownie kompleksowo ocenić stan pacjenta, w tym pod kątem ewentualnych wskazań do leczenia operacyjnego lub wykluczenia innych przyczyn napadów drgawkowych. Około 5–10% padaczek lekoopornych kwalifikuje się do leczenia neurochirurgicznego. Celem takiego postępowania jest zmniejszenie częstości napadów oraz zmiana ich charakteru na mniej uciążliwe – rzadko prowadzi jednak do całkowitego ustąpienia napadów. Wśród metod leczenia chirurgicznego padaczki wyróżnia się operacje resekcyjne – z naciskiem na zabiegi precyzyjnego usuwania ognisk padaczkorodnych - i leżonektomie, operacje rozłączeniowe oraz neurostymulacje (stymulacje struktur głębokich mózgu lub bezpośrednia stymulacji kory mózgowej) [13, 40].

3. Wytyczne postępowania terapeutycznego

Sposób postępowania terapeutycznego w padaczce opisano w oparciu o aktualne wytyczne praktyki klinicznej. Odnaleziono dwa dokumenty opracowane przez polskie towarzystwa naukowe zajmujące się tematyką padaczki, tj. przez Sekcję Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) na rok 2020 [15] oraz zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2019 r. [27]. Ponadto zidentyfikowano 6 dokumentów opracowanych przez uznane towarzystwa i organizacje zajmujące się tematyką padaczki oraz 1 pracę przedstawiającą konsensus ekspertów mających doświadczenie w leczeniu ocenianą interwencją – CNB (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w padaczce

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), Sekcja Padaczki	2020	Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych, w tym terapia padaczki lekoopornej	[15]
Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE)	2014 (aktualizacja 2019)	Klasyfikacja i leczenie napadów padaczkowych u dorosłych	[27]
Wytyczne zagraniczne			
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2012 (aktualizacja 2021)	Diagnostyka oraz leczenie padaczki i napadów padaczkowych u dzieci, młodzieży i dorosłych	[41]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2015 (aktualizacja 2018)	Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych	[42]
The American Academy of Neurology (AAN) The American Epilepsy Society (AES)	2004 (aktualizacja 2018)	Leczenie dzieci i dorosłych z padaczką, terapia padaczki lekoopornej	[43, 44]
The German Society for Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN)	2017	Klasyfikacja, diagnostyka i leczenie padaczki	[45]
López González 2015	2015	Leczenie padaczki lekoopornej	[46]
The International League Against Epilepsy (ILAE)	2006 (aktualizacja 2013)	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką	[47]
Konsensus ekspertów			
Steinhoff 2021	2021	Opinia ekspertów dotycząca terapii CNB dorosłych pacjentów z padaczką ogniskową	[48]

3.1.1. Zalecenia dotyczące leczenia padaczki

WYTYCZNE POLSKIE

Wytyczne PTN 2020 [15] dzielą LPP na dwie grupy, tj. leki I linii, od których powinno się rozpoczynać farmakoterapię przeciwdrgawkową oraz leki opcjonalne. Wśród leków I linii w terapii padaczki z napadami ogniskowymi znajdują się substancje, które posiadają wskazanie rejestracyjne w monoterapii. Należą do nich: fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, topiramát, lakozamid i zonisamid. W przypadku braku pozytywnego efektu leczenia dwoma lekami, spośród leków I linii, o różnych mechanizmach działania wytyczne zalecają rozważenie leczenia (najczęściej w politerapii) z wykorzystaniem substancji czynnych wymienionych w grupie leków opcjonalnych. Do leków z tej grupy należą: brywaracetam, fenobarbital, klobazam, primidon, pregabalina, tiagabina i wigabatryna. W sytuacji braku kontroli napadów padaczkowych pomimo terapii dwulekowej z wykorzystaniem leków I linii i/lub leków opcjonalnych można rozważyć politerapię z wykorzystaniem większej liczby substancji czynnych. Przy czym wytyczne podkreślają, że politerapia powinna się opierać na maksymalnie trzech lekach,

a jedynie w szczególnie ciężkich przypadkach na większej liczbie substancji w schemacie terapeutycznym. W przypadku braku skuteczności terapii farmakologicznej zaleca się rozważenie leczenia operacyjnego.

W zaleceniach PTE 2019 [27] LPP zostały podzielone na trzy grupy:

- leki I rzutu – zalecane do stosowania w monoterapii lub monoterapii alternatywnej,
- leki II rzutu – zalecane w terapii skojarzonej,
- leki III rzutu – zalecane w terapii skojarzonej; w tej grupie uwzględniono leki, co do których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo, jednak z którymi polscy neurologi mają jeszcze nieduże doświadczenie lub leki, które są rzadziej stosowane z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych.

W napadach o ogniskowym początku, wytyczne PTE 2019, zalecają rozpoczęcie terapii jednym z wymienionych leków (I rzutu): karbamazepiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, walproinianem lub gabapentyną. Jeżeli nie uzyska się kontroli napadów pomimo terapii pierwszym LPP lub wystąpią zdarzenia niepożądane zalecana jest zmiana terapii na drugi lek, zwykle z grupy leków I rzutu – monoterapia alternatywna. W przypadku, gdy takie postępowanie nie przyniesie odpowiedniego efektu zdrowotnego wytyczne zalecają przejście na terapię skojarzoną z wykorzystaniem leków II rzutu. W grupie leków przeznaczonych do terapii skojarzonej (II rzutu) znalazły się: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, a także lakozamid, pregabalina i topiramata. W przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji terapii dodanej można rozważyć terapię z wykorzystaniem innych leków II rzutu lub leków z grupy III rzutu. W ostatniej kategorii uwzględniono: fenytoinę, brywaracetam, fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę, zonisamid, eslikarbazepinę, rufinamid i perampanel.

W obydwu dokumentach podkreślono konieczność szczególnego podejścia w przypadku kobiet w wieku rozrodczym – objęcie ich kompleksową opieką umożliwiającą m.in. dobór odpowiedniej terapii przeciwpadaczkowej w przypadku planowania potomstwa lub w okresie ciąży i laktacji. Wszystkie LPP przechodzą przez łożysko i przenikają do gruczołu sutkowego. W każdym przypadku należy starannie rozważyć terapię, uwzględniając jej teratogeny wpływ na płód. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy w szczególności unikać terapii walproinianami. Podobnie należy rozważyć stosunek korzyści do bezpieczeństwa w przypadku leczenia terapią złożoną u kobiet w ciąży, szczególnie w I trymestrze, również fenytoina i fenobarbital należą do leków niezalecanych w tym okresie.

Tabela 9.
Rekomendowane LPP w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTN 2020 i PTE 2019)

Wytyczne	Zalecane LPP	
PTN 2020 [15]	Leki I linii <i>monoterapia / terapia skojarzona</i>	Terapia opcjonalna <i>głównie terapia skojarzona</i>

Wytyczne	Zalecane LPP		
	Karbamazepina Lamotrygina Lewetyracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Fenytoina Topiramát Lakozamid Zonisamid		Brywaracetam Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna ^a
	Leki I rzutu <i>monoterapia / monoterapia alternatywna</i>	Leki II rzutu <i>terapia skojarzona</i>	Leki III rzutu <i>terapia skojarzona</i>
PTE 2019 [27]	Karbamazepina Lamotrygina Lewetyracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna	Karbamazepina Lamotrygina Lewetyracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Lakozamid Pregabalina Topiramát	Fenytoina Brywaracetam Fenobarbital Tiagabina Wigabatryna Zonisamid Esl karbazepina Rufinamid Perampanel

a) Zgodnie z wytycznymi w przypadku terapii wigabatryną istnieje konieczność rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

WYTYCZNE ZAGRANICZNE

W pierwszej linii (monoterapii) leczenia padaczki ogniskowej u dorosłych pacjentów większość wytycznych w pierwszej kolejności rekomenduje karbamazepinę, lamotryginę i lewetyracetam. Niemniej w wytycznych NICE jako leki I rzutu, od których powinno się rozpocząć terapię, wymienione zostały karbamazepina i lamotrygina, a jako leki alternatywne: lewetyracetam, okskarbazepina i walproinian sodu (niezalecany u kobiet w wieku rozrodczym). Z kolei w dokumencie SIGN lekiem z wyboru jest lamotrygina, zaś karbamazepina i lewetyracetam stanowią leki opcjonalne. Wytyczne amerykańskie, u chorych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową, rekomendują lamotryginę i lewetyracetam, ponadto na tym etapie zalecają również zonisamid. Lamotrygina i gabapentyna zostały wskazane jako leki, które mogą być stosowane w terapii chorych ≥ 60 r.ż. Preferowanymi lekami pierwszego wyboru w wytycznych niemieckich DGN są również lamotrygina i lewetyracetam, a jako leki alternatywne, które mogą być stosowane w terapii początkowej wymienione zostały: karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, topiramát, walproinian, zonisamid, lakozamid i eslikarbazepina.

Wytyczne ILAE 2013 odnoszące się wyłącznie do początkowych etapów leczenia wymieniają 13 substancji, dla których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo w terapii początkowej padaczki ogniskowej. Spośród nich lekami posiadającymi dowody z najwyższego poziomu wiarygodności (poziom A) wymieniono karbamazepinę, lewetyracetam, fenytoinę oraz zonisamid.

W terapii skojarzonej wytyczne NICE rekomendują w pierwszej kolejności stosowanie kombinacji lekowych spośród wymienionych: lamotrygina, lewetyracetam, karbamazepina, klobazam, gabapentyna, okskarbazepina, topiramát i walproinian sodu. W przypadku gdy pomimo zastosowania leczenia skojarzonego u pacjenta wciąż nie udaje się osiągnąć kontroli napadów padaczkowych, należy przeprowadzić konsultację w specjalistycznym ośrodku III stopnia. Na tym etapie lekarz specjalista

może zastosować w schemacie terapeutycznym: eslikarbazepinę, lakozamid, fenobarbital, fenytoinę, pregabalinę, tiagabinę, wigaбатыnę i zonisamid. Ponadto brywaracetam oraz perampanel mogą być rozważone na tym etapie leczenia – leki nieuwzględnione w analizowanym dokumencie NICE, niemniej są zalecane w rekomendacji dla CNB (zgodnie z informacją podaną przez autorów dokumentu zostaną w najbliższym czasie uwzględnione w wytycznych leczenia padaczki [49]). Zestawienie uwzględniające LPP, które są zalecane w terapii skojarzonej w pozostałych dokumentach wytycznych praktyki klinicznej zaprezentowano poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Rekomendowane LPP w zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej

Miejsce w ścieżce terapeutycznej	NICE 2021 [41]	SIGN 2018 [42]	AAN/AES 2018 [43, 44]	DGN 2017 [45] ^f	ILAE 2013 [47]	
Leki rekomendowane w monoterapii	I wyboru	Karbamazepina Lamotrygina	Lamotrygina (<i>poziom A</i>)	<u>Nowozdiagnozowana padaczka</u> Lamotrygina ^d (<i>poziom B</i>) Gabapentyna ^d (<i>poziom C</i>) Lewetyracetam (<i>poziom C</i>) Zonisamid (<i>poziom C</i>)	Lewetyracetam Lamotrygina	Karbamazepina (<i>poziom A</i>) Lewetyracetam (<i>poziom A</i>) Fenytoina (<i>poziom A</i>) Zonisamid (<i>poziom A</i>) Walproinian (<i>poziom B</i>) Gabapentyna (<i>poziom C</i>) Lamotrygina (<i>poziom C</i>) Okskarbazepina (<i>poziom C</i>)
	Alternatywne	Lewetyracetam Okskarbazepina Walproinian sodu ^a	Karbamazepina (<i>poziom A</i>) Lewetyracetam (<i>poziom A</i>)	<u>Padaczka oporna na leczenie:</u> Eslikarbazepina (<i>poziom C</i>)	Karbamazepina Gabapentyna Okskarbazepina Topiramam Walproiniany Zonisamid Lakozamid Eslikarbazepina	Okskarbazepina (<i>poziom C</i>) Fenobarbital (<i>poziom C</i>) Topiramam (<i>poziom C</i>) Wigabatryna (<i>poziom C</i>) Klonazepam (<i>poziom D</i>) Primidon (<i>poziom D</i>)
Leki rekomendowane w terapii skojarzonej	I wyboru	Karbamazepina Lamotrygina Lewetyracetam Klobazam Gabapentyna Okskarbazepina Topiramam Walproinian sodu ^a	Karbamazepina (<i>poziom A</i>) Gabapentyna (<i>poziom A</i>) Lakozamid (<i>poziom A</i>) Lamotrygina (<i>poziom A</i>) Lewetyracetam (<i>poziom A</i>) Okskarbazepina (<i>poziom A</i>)	<u>Padaczka oporna na leczenie:</u> Pregabalina (<i>poziom A</i>) Perampanel (<i>poziom A</i>) Lakozamid (<i>poziom B</i>) Esl karbazepina (<i>poziom B</i>) Topiramam XR (<i>poziom B</i>) Ezogabina ^e (<i>poziom B</i>) Klobazam (<i>poziom C</i>) Okskarbazepina XR (<i>poziom C</i>)	Lewetyracetam Lamotrygina Karbamazepina Gabapentyna Okskarbazepina Fenytoina Topiramam Walproiniany Zonisamid Eslikarbazepina Lakozamid	Nie uwzględniono w dokumencie
	Alternatywne	Eslkarbazepina Lakozamid Fenobarbital Fenytoina Pregabalina Tiagabina Wigabatryna ^b Zonisamid Brywaracetam ^c Perampanel ^c	Perampanel (<i>poziom A</i>) Pregabalina (<i>poziom A</i>) Topiramam (<i>poziom A</i>) Walproinian sodu (<i>poziom A</i>) Zonisamid (<i>poziom A</i>)	<u>Padaczka oporna na leczenie:</u> Rufinamid (<i>poziom A</i>) Wigabatryna (<i>poziom A</i>)	Fenobarbital / primidon Perampanel Pregabalina Retigabina	

a) Z wyjątkiem kobiet w wieku rozrodczym

b) Zgodnie z wytycznymi w przypadku terapii wigabatryną istnieje konieczność rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

c) Leki nieuwzględnione w analizowanym dokumencie NICE, niemniej są zalecane na tym etapie w rekomendacji dla CNB (zgodnie z informacją zostaną w najbliższym czasie uwzględnione w wytycznych leczenia padaczki – dokument w trakcie aktualizacji).

d) Zalecane u osób ≥60 r.ż.

e) Produkcja wstrzymana ze względu na zdarzenia niepożądane.

f) W dokumencie nie przedstawiono jednoznacznej ścieżki postępowania. Leki pogrupowano na podstawie informacji umieszczonej w tekście na str. 7, 28 oraz tabeli ze str. 58

Wytyczne hiszpańskie, dotyczące padaczki lekoopornej, nie umiejscawiają konkretnych leków w ścieżce postępowania. W dokumencie uwzględniono natomiast zalecenia dotyczące optymalizacji terapii przeciwpadaczkowej poprzez odpowiednie łączenie substancji czynnych w ramach terapii skojarzonej. Ogólnie rekomendowane jest łączenie leków w taki sposób, aby osiągnąć jak największe efekty zdrowotne przy jak najmniejszym ryzyku działań niepożądanych. W tym celu należy łączyć leki o różnych mechanizmach działania jednocześnie unikać leków o zbliżonym profilu toksyczności. Łączenie więcej niż dwóch LPP zwykle nie poprawia efektów zdrowotnych, zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Rekomendowane w wytycznych połączenia LPP przedstawiono poniżej (Tabela 11). Ponadto jedną z opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych hiszpańskich jest leczenie chirurgiczne, do którego kwalifikują się pacjenci:

- z lekooporną padaczką i napadami drgawkowymi utrudniającymi codzienne funkcjonowanie,
- z brakiem kontroli napadów wynoszącym co najmniej 2 lata, z wyjątkiem pacjentów z napadami zagrażającymi życiu lub dzieci,
- z chirurgicznie usuwalnym zespołem padaczkowym lub, gdy operacja może poprawić kontrolę napadów padaczkowych biorąc pod uwagę częstość i nasilenie napadów wyjściowo.

Tabela 11.
Zalecenia dotyczące optymalizacji leczenia przeciwdrgawkowego – wytyczne hiszpańskie

Zalecenia dotyczące łączenia poszczególnych LPP w terapii skojarzonej		
Złożenia LPP, które mogą być użyteczne		
lamotrygina		Walproinian
lakoamid		LPP inny niż bloker kanału sodowego
karbamazepina / okskarbazepina / eslikarbazepina		Walproinian
karbamazepina / okskarbazepina / fenytoina / eslikarbazepina	+	gabapentyna / lewetyracetam / pregabalina / lakoamid / zonisamid
lamotrygina / walproinian		gabapentyna / lewetyracetam / pregabalina / topirammat / zonisamid / lakoamid
karbamazepina / fenytoina		tiagabina / topirammat
Złożenia LPP, które powinny być monitorowane		
fenobarbital / primidon		karbamazepina / fenytoina / walproinian
karbamazepina / okskarbazepina / fenytoina		Lamotrygina
fenytoina	+	Walproinian
karbamazepina / fenytoina		tiagabina / topirammat
Niezalecane złożenia LPP		
fenobarbital / primidon		klonazepam / klobazam
fenobarbital / primidon		lamotrygina / tiagabina / topirammat
karbamazepina	+	Fenytoina
okskarbazepina		Esl karbazepina

Oprócz postępowania farmakologicznego u wybranych pacjentów z opornością na leczenie przeciwpadaczkowe można rozważyć leczenie chirurgiczne – klasyczne leczenie operacyjne lub neurostymulację struktur głębokich mózgu. W dokumencie NICE przedstawiono rekomendacje dotyczące stymulacji nerwu błędnego. Zabieg jest zalecany jako terapia wspomagająca mająca na celu zmniejszenie częstości napadów u dorosłych pacjentów opornych na leczenie przeciwdrgawkowe, a którzy nie są odpowiednimi kandydatami do klasycznego zabiegu chirurgicznego. Zabieg może być wykonany zarówno u chorych z napadami ogniskowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia) oraz z napadami uogólnionymi. Wytyczne SIGN podkreślają, że ocena możliwości wykonania zabiegu chirurgicznego powinna być przeprowadzona w momencie stwierdzenia lekooporności, a ewentualna decyzja nie powinna być odwlekana w czasie, gdyż im młodszy wiek pacjenta tym większa korzyść z tej formy terapii. Niektóre techniki operacyjne polegają na wycięciu fragmentu mózgu, a celem takiego zabiegu jest całkowite wyeliminowanie napadów padaczkowych. Pozostałe techniki mają charakter paliatywny i obejmują: kalozotomię, wielokrotne przecięcia kory mózgu, stymulację nerwu błędnego i bezpośrednią stymulację mózgu.

3.1.2. Konsensus ekspertów dotyczący terapii CNB

W 2021 roku opublikowano konsensus ekspertów z dziedziny epileptologii, mających duże doświadczenie w leczeniu CNB – lekarzy uczestniczących w programie badawczym CNB. Celem opracowania było przedstawienie rekomendacji dotyczących leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej w oparciu o doświadczenie wyniesione z projektu badawczego. Kluczowe ustalenia panelu ekspertów dotyczące leczenia CNB zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Podsumowanie zaleceń ekspertów klinicznych dotyczących terapii CNB [48]

Rozważany obszar	Zalecenia ekspertów
Kandydaci do terapii CNB	Dorośli pacjenci z niekontrolowanymi napadami ogniskowymi (odpowiedni kandydaci do terapii skojarzonej)
Osoby starsze	Podobnie jak w przypadku pozostałych LPP, pacjenci w starszym wieku leczeni CNB powinni być monitorowani pod kątem zdarzeń niepożądanych ze strony OUN i funkcji poznawczych, a także obserwowani pod kątem potencjalnych interakcji z innymi lekami.
Specjalne grupy pacjentów	Kobiety w wieku rozrodczym Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być wykluczone z terapii CNB ze względu, iż kontrola napadów jest kluczowa w tej populacji chorych; kobiety które aktywnie planują posiadanie potomstwa lub które są w ciąży powinny być leczone innymi LPP. Jeśli ciąża wystąpi w trakcie leczenia CNB, decyzja o kontynuowaniu terapii lub jej zaprzestaniu powinna być dokładnie przemyślana.
	Inne Pacjenci wymagający szybkiego osiągnięcia efektu terapeutycznego LPP lub u których w przeszłości wystąpił DRESS lub poważna reakcja nadwrażliwości na inne leki (w tym LPP) nie powinni być leczeni CNB. Ze względu na brak dowodów naukowych leczenie CNB nie jest odpowiednie w populacji pediatrycznej.
Schemat leczenia	Miareczkowanie leku do docelowej dawki 200 mg/d było tolerowane przez większość pacjentów.
Dawka docelowa CNB	Początkowa dawka docelowa CNB powinna wynosić 200 mg/d (najlepszy stosunek korzyści do ryzyka w badaniach klinicznych obserwowano dla dawki 200 mg/d (150–350 mg/d).

Rozważany obszar	Zalecenia ekspertów
Postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji leczonej CNB były senność i zawroty głowy. Leczenie CNB należy przerwać w przypadku wystąpienia DRESS
Uwolnienie od napadów	Całkowite uwolnienie od napadów stanowi nadrzędny cel leczenia. Brak napadów obserwowano często podczas terapii CNB w zakresie dawek 150–350 mg/d, niekiedy po wielu tygodniach leczenia. Pacjenci z cięższym przebiegiem choroby mogą wymagać wyższych dawek CNB.
Terapia skojarzona / interakcje lekowe	U większości pacjentów będzie można zmniejszyć dawkę innych LPP lub całkowicie je odstawić po osiągnięciu efektu terapeutycznego leczenia CNB.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku [50] pacjenci z padaczką mają dostęp do wielu leków finansowanych ze środków publicznych (Tabela 13). Spośród nich, leki, które posiadają wskazanie rejestracyjne w leczeniu padaczki ogniskowej, finansowane są w następujących wskazaniach:

- **padaczka** – karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy i jego sole, fenobarbital, okskarbazepina, lewetyracetam, lamotrygina oraz klonazepam.
- **padaczka oporna na leczenie** – okskarbazepina, lewetyracetam, lamotrygina, tiagabina, wigabatryna, gabapentyna oraz topiramam.
- **padaczka ogniskowa u pacjentów powyżej 16. roku życia z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej** - brywaracetam oraz lakozamid.

Zestawienie leków objętych w Polsce refundacją dla pacjentów z padaczką zamieszczono w Aneksie (Aneks A).

Tabela 13.
Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych w padaczce [50]^a

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją
		Pacjenci z padaczką
Carbamazepinum	Amizepin, Finlepsin, Finlepsin 200 retard, Finlepsin 400 retard, Neurotop retard 300, Neurotop retard 600, Tegretol, Tegretol CR 200, Tegretol CR 400	<i>Off-label:</i> Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające Neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
Phenytoinum	Phenytoinum WZF	Pacjenci z padaczką
Acidum valproicum	Convulex, Convulex 150, Convulex 300	
Natrii valproas	Absenor, Convival Chrono, Convulex, Depakine	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500, Depakine Chronosphere 100, Depakine Chronosphere 1000, Depakine Chronosphere 250, Depakine Chronosphere 500, Depakine Chronosphere 750, ValproLEK 300, ValproLEK 500	Pacjenci z padaczką <i>Off-label:</i> Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Phenobarbitalum	Luminalum, Luminalum Unia	Pacjenci z padaczką

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją
Oxcarbazepinum	Karbagen, Oxcarbazepin NeuroPharma, Oxepilax	
	Trileptal	Padaczka oporna na leczenie
Levetiracetamum	Cezarius, Levebon, Levetiracetam Accord, Levetiracetam Aurovitas, Levetiracetam NeuroPharma, Normeg, Polkepral, Trund, Vetira	Pacjenci z padaczką
	Keppra	Padaczka oporna na leczenie
Lamotriginum	Lamitrin S	Pacjenci z padaczką <i>Off-label:</i> Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
	Lamilept, Lamitrin, Symla	Pacjenci z padaczką Choroba afektywna dwubiegunowa <i>Off-label:</i> Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
Tiagabinum	Epitrigine, Lamotrix	Padaczka oporna na leczenie Choroba afektywna dwubiegunowa <i>Off-label:</i> Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające Neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy
	Gabitril	Padaczka oporna na leczenie
Vigabatrinum	Sabril	Padaczka oporna na leczenie <i>Off-label:</i> Stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego - monoterapia
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, Gabapentin Teva, Neurontin 100, Neurontin 300, Neurontin 400, Neurontin 600, Neurontin 800	Padaczka oporna na leczenie <i>Off-label:</i> Ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory
Topiramatum	Topiramat Bluefish	Padaczka oporna na leczenie
	Epitoram, Etopro, Oritop, Topamax, Toramat	Padaczka oporna na leczenie <i>Off-label:</i> zespół Tourette'a
Brivaracetamum	Briviact	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 <i>Off-label:</i> terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Populacja objęta refundacją
Lacosamidum	Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Teva, Seizpat, Trelema, Zilibra	<p>Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej</p> <p><i>Off-label:</i> Terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej</p>
	Vimpat (syrop)	<p>Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych</p> <p><i>Off-label:</i> Terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do leczenia w formie stałych doustnych postaci farmaceutycznych</p>
Clonazepamum	Clonazepamum TZF	
Ethosuximidum	Petinimid	Pacjenci z padaczką
	Relanium	
Diazepamum	Relsed (mikrowlewka doodbytnicza)	Pacjenci z padaczką
		<i>Off-label:</i> Drgawki inne niż określone w ChPL
Stiripentolum	Diacomit	<p>Terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem</p> <p><i>Off-label:</i> Złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt</p>

a) W tabeli przedstawiono wskazania dotyczące leczenia padaczki (poziom odpłatności – ryczałt)

5. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk dotyczących finansowania interwencji będącej przedmiotem analizy przeszukano strony internetowe agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

Trzy agencje – francuska HAS, brytyjska NICE oraz szkocka SMC – zaopiniowały w sposób pozytywny finansowanie CNB ze środków publicznych (Tabela 14). Agencja francuska rekomenduje finansowanie CNB w populacji odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu leku na terenie Unii Europejskiej (UE) [51].

Z kolei agencje NICE i SMC rekomendują finansowanie CNB ze środków publicznych w populacji ograniczonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych. W obu przypadkach CNB rekomendowany jest w leczeniu napadów ogniskowych lub wtórnie uogólnionych w populacji dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, **wyłącznie jeśli u pacjenta zastosowano uprzednio co najmniej jedną próbę terapii dodanej** [49, 52]. Dodatkowo NICE rekomenduje rozpoczęcie leczenia CNB wyłącznie w ośrodku specjalistycznym III stopnia, specjalizującym się w leczeniu padaczki (Tabela 14). Brytyjska agencja takie ograniczenie argumentuje tym, że pomimo iż w badaniach udowodniono korzystny wpływ CNB na redukcję częstości napadów, a leczenie zwiększa odsetek osób niedoświadczających żadnych napadów, to brak jest badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z interwencjami alternatywnymi, a przeprowadzone porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Ze względu na brak możliwości określenia stosunku ryzyka do korzyści, leczenie CNB powinno być rozpoczynane pod kontrolą ośrodka specjalizującego się w leczeniu padaczki [49].

Niemiecka agencja IQWiG, w dokumencie z dnia 30.08.2021 r., stwierdziła, że przedstawione przez wnioskodawcę dane nie były wystarczające do udowodnienia dodatkowych korzyści z zastosowania CNB w terapii pacjentów z padaczką, we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym na terenie UE. Wobec braku danych z badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię lekową z terapiami alternatywnymi, wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie. Agencja oceniła przedłożone porównanie za niewiarygodne z powodu znaczącej heterogeniczności uwzględnionych badań, przez co niemożliwe było wykazanie dodatkowej korzyści ocenianego leku względem terapii alternatywnych [53].

Pozostałe agencje (AOTMiT, PBAC i CADTH) nie odniosły się jak dotąd do zasadności finansowania CNB w przedmiotowej populacji pacjentów).

Tabela 14.
Rekomendacje finansowe wydane dla CNB (Ontozry)

Agencja HTA	Rekomendacja	Populacja
NICE (Wielka Brytania) grudzień 2021 [49]	POZYTYWNA	<p>Leczenie wspomagając napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych.</p> <p>Lek rekomendowany jest wyłącznie jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest stosowany jako terapia dodana, u pacjentów z brakiem kontroli napadów po zastosowaniu co najmniej jednej próby terapii dodanej • leczenie rozpoczyna się w ośrodku III stopnia leczenia padaczki
SMC (Szkocja) luty 2022 [52]	POZYTYWNA	<p>Leczenie wspomagając napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u dorosłych pacjentów z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych.</p> <p>Lek rekomendowany jest wyłącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z padaczką lekooporną, jako terapia wspomagająca drugiej linii, po niepowodzeniu co najmniej jednej próby terapii dodanej
HAS (Francja) wrzesień 2021 [51]	POZYTYWNA	<p>Leczenie wspomagając napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu w dorosłych pacjentów z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.</p>
IQWIG (Niemcy) sierpień 2021 [53]	NEGATYWNA (nie udowodniono dodatkowych korzyści terapeutycznych)	
PBAC (Australia)	BRAK	-
CADTH (Kanada)	BRAK	-

6. Aktualna praktyka kliniczna

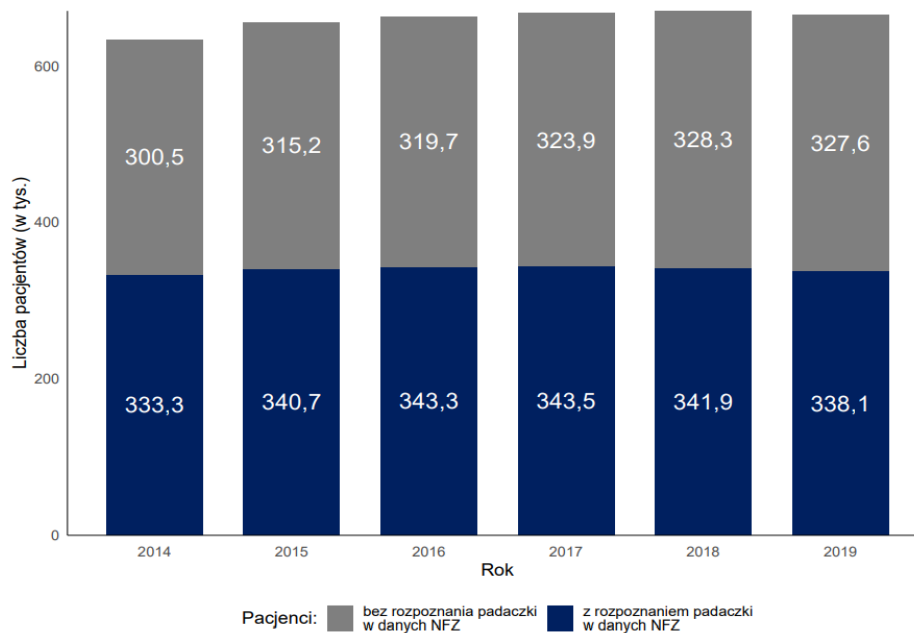
Najbardziej kompleksowe i wiarygodne informacje na temat aktualnej praktyki klinicznej leczenia padaczki w Polsce dostarcza raport NFZ opublikowany w 2020 roku, w którym zaprezentowano dane aktualne na 2019 rok [4]. Ponadto na stronie rządowej e-zdrowie w marcu 2022 r. opublikowano aktualniejsze dane, obejmujące okres od stycznia 2012 do listopada 2021 r. Z uwagi na obserwowane nieścisłości w danych zaraportowanych w zestawieniu z 2022 r.¹ analizę aktualnej praktyki oparto w głównej mierze na raporcie NFZ z 2020 r. [21].

Zgodnie z wynikami raportu, w 2019 r., co najmniej jedno świadczenie zdrowotne udzielono 301 tys. pacjentów z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego. Wartość refundacji świadczeń, bez uwzględnienia refundowanych LPP, wyniosła 172,6 mln zł, z czego najwięcej kosztowały świadczenia szpitalne – 130,8 mln zł – co stanowiło 76% wartości refundacji wszystkich świadczeń. W 2019 r. co najmniej jedno świadczenie szpitalne udzielono 53,8 tys. pacjentom z padaczką lub stanem padaczkowym. Łącznie udzielono 70,1 tys. świadczeń szpitalnych, z których ponad połowę (52%) stanowiły świadczenia udzielone na szpitalnym oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć [4]. W roku 2020 liczba pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki wynosiła 268,9 tys. zaś w okresie od stycznia do listopada 2021 – 253,5 tys. [21].

W 2019 r. pacjenci z padaczką mieli dostęp do 20 substancji czynnych objętych refundacją ze środków publicznych. Łącznie 665,6 tys. pacjentów wykupiło LPP. Należy jednak pamiętać, że LPP mogą być również stosowane w innych niż padaczka wskazaniach rejestracyjnych. Zgodnie z analizą przeprowadzoną na potrzeby raportu NFZ, liczba pacjentów z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego, którzy zrealizowali recepty na refundowane LPP w 2019 r. wyniosła **338,1 tys.** i nie zmieniała się znacząco na przestrzeni lat 2014–2019 (Rysunek 4) [4].

¹ Przykładowo, liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki ogniskowej (G40.0, G40.1, G40.2 wg ICD-10) w latach 2012–2021 przedstawiona w raporcie z 2022r. wydaje się być znacznie zaniżona. Jak wynika z otrzymanych danych odsetek pacjentów z padaczką ogniskową w odniesieniu do wszystkich pacjentów z padaczką kształtuje się na poziomie 7–8%, podczas gdy dane literaturowe pokazują, że odsetek ten jest 10-krotnie wyższy i wynosi 67%–82%. Jednocześnie brak jest informacji skąd mogą wynikać powyższe rozbieżności.

Rysunek 4.
Liczba pacjentów, w tysiącach, realizujących recepty na refundowane leki przeciwpadaczkowe w latach 2014–2019, opracowanie NFZ [4]



Źródło: NFZ o zdrowiu Padaczka [4]

Pacjenci z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego najczęściej leczeni byli kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu (131,5 tys. pacjentów), karbamazepiną (100,1 tys.), lewetyracetamem (70,3 tys.) oraz lamotryginą (42,0 tys.). Leki, które zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi finansowane są wyłącznie u pacjentów z padaczką lekooporną, tj. topiramatem, gabapentyną, wigabatryną, lakozamidem, brywaracetamem i tiagabiną, stosowało łącznie 36 tys. chorych z padaczką (Tabela 15).

Tabela 15.
Zestawienie substancji czynnych przeciwpadaczkowych zrefundowanych w 2019 r. z uwzględnieniem wartości refundacji, liczby pacjentów realizujących recepty na LPP oraz liczby i odsetka pacjentów z rozpoznaniem padaczka (G40) oraz stanu padaczkowy (G41) – opracowanie NFZ [4]

Substancja czynna	Wartość refundacji [tys. zł]	N pacjentów [tys.]	Odsetek pacjentów G40, G41 [%]	N pacjentów G40, G41 [tys.]
Acidum valproicum + N.valproas	62 963	214,6	61,3	131,5
Levetiracetamum	31 579	76,5	91,9	70,3
Lamotriginum	26 687	76,9	54,6	42,0
Carbamazepinum	23 891	194,4	51,5	100,1
Natrii valproas	17 266	65,4	43,3	28,3
Oxcarbazepinum	14 395	17,8	94,1	16,7
Topiramatum	11 867	19,3	81,1	15,7
Gabapentinum	10 723	54,9	17,4	9,6
Vigabatrinum	8 265	3,5	96,7	3,4
Lakozamid	6 314	5,2	96,7	5,0
Acidum valproicum	4 610	29,6	35,8	10,6

Substancja czynna	Wartość refundacji [tys. zł]	N pacjentów [tys.]	Odsetek pacjentów G40, G41 [%]	N pacjentów G40, G41 [tys.]
Clonazepamum	3 364	55,4	47,9	26,5
Tiagabinum	3 275	2,0	97,3	1,9
Stiripentolum	1 872	0,1	99,2	0,1
Brivaracetamum	971	0,5	99,2	0,5
Phenytoinum	492	4,2	89,6	3,8
Ethosuximidum	422	1,6	95,9	1,5
Phenobarbitalum	323	3,7	79,1	2,9
Magnesii valproas	81	1,0	87,6	0,9
Primidonum	7	0,1	9,8	0,0

Większość pacjentów (81%), spośród wszystkich 665,6 tys., którzy zrealizowali recepty na LPP w 2019 r., nabywało jedną substancję aktywną. W tej grupie znaczny odsetek mogą stanowić osoby, które stosowały LPP we wskazaniu innym niż padaczka, np. pacjenci z bólem w przebiegu choroby nowotworowej lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Pozostali pacjenci, czyli 125,2 tys. osób, wykupiło recepty na co najmniej dwa LPP. Można wnioskować, że w tej grupie większość stanowią pacjenci z rozpoznaniem padaczki. W grupie stosującej terapię skojarzoną, najczęściej realizowano recepty na dwie substancje aktywne (77% pacjentów), schematy trójlekowe stosowało 18% chorych, z kolei schematy zawierające więcej niż 4 substancje aktywne stosowane były u nieznacznego odsetka chorych (5%) (Tabela 16) [4].

Tabela 16.

Liczba pacjentów, którzy zrealizowali recepty na określoną liczbę substancji czynnych LPP w 2019 r., opracowanie NFZ [4]

N substancji	N pacjentów [tys.]
1	540,4
2	96,8
3	22,3
4	5
5	0,9
6-9	0,2

Padaczka lekooporna może być ponadto leczona z zastosowaniem inwazyjnych metod leczenia. W 2019 r. udzielono 101 świadczeń z grupy JGP A (choroby układu nerwowego) pacjentom z rozpoznaniem padaczka (G40) lub stan padaczkowy (G41) [4]. W roku 2020 liczba dorosłych pacjentów, dla których sprawozdano leczenie zabiegowe z rozpoznaniem głównym hospitalizacja padaczki (G40 wg ICD-10), wynosiła 67 osób, zaś od stycznia do listopada 2021 roku – 74 pacjentów

[21]. Powyższe dane wskazują na znikome rozpowszechnienie metod inwazyjnych w leczeniu lekoopornej padaczki w Polsce [4].

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

Leczenie wspomagające napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką [redacted]

Uzasadnienie wyboru populacji docelowej

Wnioskowana populacja obejmuje [redacted]. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym CNB może być zastosowany u pacjentów, u których leczenie co najmniej dwoma wcześniejszymi LPP nie przyniosło odpowiedniego efektu terapeutycznego [54]. Zapis ten nie precyzuje, czy wcześniejsze leki były przyjmowane w monoterapii czy w terapii skojarzonej. [redacted]

Zaproponuj [redacted]

[redacted]

7.2. Interwencja

Cenobamat stosowany w dawce podtrzymującej **200–400 mg/d** w terapii skojarzonej z innymi LPP, zgodnie z zapisami ChPL [54].

26 marca 2021 roku CNB (produkt leczniczy Ontozry) uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch LPP w przeszłości [54].

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii CNB zostały potwierdzone w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badanie obejmowało 8-tygodniowy prospektywny okres początkowy, w trakcie którego u pacjentów musiały wystąpić co najmniej trzy albo cztery napady częściowe na 28 dni, a okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 3–4 tygodnie, po którym następował 18-tygodniowy okres leczenia, w tym 12-tygodniowy okres stosowania stałej dawki. Najczęściej przyjmowanymi LPP w momencie włączenia do badania były: lewetyracetam, lamotrygina, karbamazepina i lakoamid. U wszystkich uczestników włączonych do badania w dalszym ciągu występowały napady, mimo że większość z nich leczono w przeszłości dwoma albo więcej LPP. Ponad 80% pacjentów przyjmowało w momencie włączenia do badania jednocześnie dwa albo większą liczbę LPP. W badaniu porównywano dawki CNB wynoszące 100, 200 i 400 mg/dobę z placebo w skojarzeniu ze standardowym leczeniem (ostatecznie zalecana zarejestrowana dawka docelowa CNB wynosi 200 mg/dobę z możliwością jej zwiększenia do maksymalnie 400 mg/dobę). Uczestnicy kontynuowali leczenie z zastosowaniem od jednego do trzech podstawowych LPP w stałych dawkach. W badaniu wykazano wysoką skuteczność terapii skojarzonej CNB względem PLC dodanych do standardowej terapii przeciwpadaczkowej w odniesieniu do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych, jak również całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Uzyskane w ramach badań randomizowanych wysokie odsetki odpowiedzi, utrzymywały się również w dłuższym okresie obserwacji [54].

7.3. Komparatory

- **Brywaracetam (BRV)** – stosowany w dawce podtrzymującej **50–200 mg/d**, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [55],
- **Lakoamid (LCM)** – stosowany w dawce podtrzymującej **200–400 mg/d**, podawany w dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [56–65],
- **Wigabatryna (VGB)** – stosowana w dawce podtrzymującej **2–3 g/d** w pojedynczej dawce lub dwóch dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [66],
- **Tiagabina (TGB)** – stosowana w dawce podtrzymującej **15–70 mg/d** w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, zgodnie z ChPL [67],
- **Placebo (PLC)**

Stosowane w terapii skojarzonej z innymi LPP.

Uzasadnienie wyboru komparatorów:

W Polsce w leczeniu padaczki pacjenci mają dostęp do kilkunastu LPP, które finansowane są ze środków publicznych. Spośród nich 14 preparatów jest zarejestrowanych w leczeniu padaczki ogniskowej. Do leków, od których, zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi i rejestracyjnymi, może być rozpoczynane leczenie padaczki należą: lewetyracetam, okskarbazepina, kwas walproinowy i jego sole, lamotrygina, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina oraz klonazepam. Wymienione leki, z wyjątkiem klonazepamu (brak rekomendacji) i fenobarbitalu (rekomendowany na dalszych etapach leczenia), należą również do leków rekomendowanych przez polskie wytyczne praktyki klinicznej do leczenia I linii, a zatem wdrażane są zazwyczaj na wcześniejszych etapach leczenia. Ponadto należy zwrócić uwagę, że większość spośród wymienionych leków stanowiła terapię tła dla CNB w badaniach klinicznych (z wyjątkiem fenobarbitalu i fenytoiny, które z uwagi na możliwe interakcje z CNB nie były dopuszczone w badaniach), co potwierdza że nie będą stanowić opcji alternatywnej dla CNB.

Do leków, które w warunkach polskich finansowane są u pacjentów z padaczką lekooporną należą: wigabatryna, tiagabina, topiramát, gabapentyna, lakozamid i brywaracetam. Dodatkowo brywaracetam i lakozamid, zgodnie z restrykcjami refundacyjnymi, mogą być stosowane u pacjentów od 16. r.ż. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, ██████████

██████████ Spośród leków przeznaczonych do leczenia padaczki lekoopornej topiramát, gabapentyna i lakozamid, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, mogą być stosowane w monoterapii. Również w wytycznych praktyki klinicznej wymienione leki wskazywane są jako terapie, które mogą być stosowane na wcześniejszych etapach leczenia (I / II linia leczenia). Jednakże, ze względu na ściśle określone wskazanie refundacyjne lakozamidu, jak również jego dość wysoką cenę, jest wysoce prawdopodobne, że lek ten w praktyce klinicznej w Polsce nie jest stosowany na innym etapie leczenia niż określonym wskazaniem refundacyjnym. Z kolei topiramát, gabapentyna z dużym prawdopodobieństwem będą stanowić terapię tła, do której oceniany lek będzie dodawany, co w przedmiotowych analizach HTA uniemożliwiłoby wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie CNB i wymienionych interwencji.

Powyższe rozumowanie jest spójne z argumentacją przedstawioną w rekomendacji finansowej CNB opracowanej przez NICE. Zgodnie ze wspomnianą rekomendacją, CNB, podobnie jak lakozamid tiagabina i wigabatryna, zostały umiejscowione jako opcje terapeutyczne do rozważenia na dalszym etapie leczenia padaczki, gdyż zgodnie z opiniami ekspertów w przypadku wprowadzania nowych LPP, początkowo lekarze podchodzą z dużą dozą ostrożności, wybierając nowe leki na dalszych etapach leczenia, gdy inne leki o dobrze poznanym mechanizmie działania i profilu bezpieczeństwa, okażą się nieskuteczne [41]. Również w polskich wytycznych opracowanych przez PTE leki, z którymi polscy klinicyści mają jeszcze nieduże doświadczenie, umiejscowione są jako terapie III linii [27].

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jako komparatory dla CNB w przedmiotowej analizie HTA uwzględniono brywaracetam, lakoamid, wigabatrynę oraz tiagabinę.

7.4. Punkty końcowe

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Skuteczność:

- Procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych
- Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych
- Odsetek pacjentów ze zdefiniowaną redukcją częstości napadów padaczkowych ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$) względem wartości wyjściowych
- Jakość życia

Bezpieczeństwo:

- AE ogółem:
 - ciężkie,
 - związane z leczeniem,
 - prowadzące do przerwania terapii
- Wybrane szczegółowe AE:
 - Senność (w tym senność, zmęczenie, uspokojenie polekowe i nadmierna senność)
 - Zawroty głowy (w tym nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy, zaburzenia równowagi, ataksja, zaburzenia chodu i nieprawidłowa koordynacja)
 - Zmęczenie
 - Ból głowy
 - DRESS
 - Zachowania samobójcze (myśli / próby)

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Skuteczność dla wszystkich porównań:

- Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych
- Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych

Bezpieczeństwo dla wszystkich porównań:

- AE ogółem, w tym:
 - ciężkie,
 - związane z leczeniem,
 - prowadzące do przerwania terapii

- Senność
- Zawroty głowy
- Zmęczenie
- Ból głowy

Dodatkowo dla porównania:

- CNB vs LCM:
 - Nudności
 - Podwójne widzenie
- CNB vs VGB:
 - Ubytki pola widzenia
 - Bóle stawów
- CNB vs TGB:
 - Drżenie
 - Obniżenie nastroju
 - Niepokój
 - Zaburzenia koncentracji

Uzasadnienie wyboru punktów końcowych:

W wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczących projektowania badań dla leków stosowanych w padaczce, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, który powinien być oceniany w badaniach dla nowych LPP stosowanych w terapii skojarzonej wskazano odsetek pacjentów z określoną odpowiedzią na leczenie (lub brakiem odpowiedzi na leczenie), mierzoną zdefiniowaną procentową redukcją częstości napadów padaczkowych (zwykle $\geq 50\%$). Zgodnie z zaleceniami, do innych istotnych parametrów należą odsetek pacjentów niedoświadczających napadów padaczkowych, jak również zmiana częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych [12]. Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych EMA, w analizie skuteczności dla porównania bezpośredniego CNB z komparatorami uwzględnione zostaną punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie, w tym odsetek pacjentów z brakiem napadów padaczkowych oraz ze zdefiniowaną redukcją napadów – $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$. W analizie pod uwagę brane będą również punkty końcowe odnoszące się do średniej procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych oraz ocena jakości życia. W ramach porównania pośredniego uwzględnione zostaną najważniejsze punkty końcowe odnoszące się do skuteczności mające istotne kliniczne znaczenie i bezpośredni wpływ na jakość życia pacjenta, tj. odpowiedź na leczenie wyrażona $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetek pacjentów z brakiem napadów padaczkowych. Punkt końcowy dotyczący zmiany częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych, ze względu na różny sposób raportowania w poszczególnych badaniach (średnia/mediana) nie zostanie uwzględniony w porównaniu pośrednim, co z uwagi na uwzględnienie pozostałych punktów końcowych odnoszących się do częstości napadów padaczkowych, nie powinno mieć wpływu na ocenę względnej skuteczności interwencji i komparatorów.

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą zdarzenia niepożądane ogółem, w tym zdarzenia o charakterze ciężkim, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania terapii. Ocenie poddana zostanie ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które określone zostały w odpowiedniej ChPL, jako występujące bardzo często oraz zdarzenia szczególnego zainteresowania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii CNB należały: senność, zawroty głowy, zmęczenie oraz ból głowy. Z kolei w raporcie EMA, oceniającym CNB na potrzeby rejestracji leku, jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wymienione zostały DRESS oraz zachowania samobójcze. Wszystkie wymienione punkty końcowe zostaną uwzględnione w analizie klinicznej.

Ponadto w ramach porównania pośredniego uwzględnione zostaną również najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowane podczas terapii danym komparatorem (określone w odpowiedniej ChPL jako występujące bardzo często). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych leków, oprócz tych obserwowanych w trakcie terapii CNB, wymieniono:

- w przypadku LCM: nudności i podwójne widzenie
- w przypadku VGB: ubytki pola widzenia oraz bóle stawów
- w przypadku TGB: drżenia, obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia koncentracji.

Zatem w ramach porównania pośredniego z poszczególnymi komparatorami uwzględnione zostaną również wyżej wymienione punkty końcowe.

7.5. Metodyka

- Badania RCT
- Nierandomizowane badania eksperymentalne
- Badania obserwacyjne (typu RWD)
- Przeglądy systematyczne

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Cenobamat

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX25 [54].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cenobamat ma podwójny mechanizm działania. Jest dodatnim modulatorem allosterycznym podtypów receptora jonotropowego kwasu γ -aminomasłowego (GABA_A), jednak nie wiąże się w miejscu wiązania benzodiazepin. Dodatkowo, poprzez nasilenie inaktywacji kanałów sodowych i hamowanie składowej stałej prądu kationów sodowych powoduje zahamowanie powtarzalnych wyładowań neuronów. Dokładny mechanizm działania u pacjentów z napadami ogniskowymi wymaga poznania [54].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ontozry jest dostępny w postaci tabletek (12,5, 25, 50, 100, 150 i 200 mg) [54]:

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Ontozry to produkt leczniczy wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.[54].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecane jest rozpoczęcie przyjmowania CNB w dawce początkowej 12,5 mg/d, a następnie stopniowe zwiększanie dawki do **rekomendowanej dawki docelowej 200 mg/d** (Tabela 17). Nie należy przyspieszać procesu dostosowywania dawki ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dobową dawkę produktu leczniczego Ontozry może zostać **maksymalnie zwiększona do 400 mg**. CNB należy przyjmować doustnie. Pacjent powinien połknąć tabletkę w jednej dawce, raz na dobę, o stałej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku [54].

Tabela 17.
Dawkowanie produktu leczniczego Ontozry [54]

Faza leczenia	Dawka [mg/dobę]	Czas trwania [tyg.]
Rozpoczęcie leczenia	12,5	od 1. do 2. tygodnia terapii
	25	od 3. do 4. tygodnia terapii
	50	od 5. do 6. tygodnia terapii
Dostosowywanie dawki	100	od 7. do 8. tygodnia terapii
	150	od 9. do 10. tygodnia terapii
	200	od 11. tygodnia terapii
Optymalizacja dawkowania	Niektórzy pacjenci, którzy nie osiągną optymalnej kontroli napadów, mogą odnosić korzyści ze stosowania dawek powyżej 200 mg (zwiększanych o 50 mg/d co dwa tyg.), wynoszących maksymalnie 400 mg/d	

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Rodzinny zespół krótkiego QT [54].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Myśli samobójcze

Należy monitorować pacjentów pod kątem myśli i zachowań samobójczych. W przypadku wystąpienia myśli albo zachowań samobójczych pacjent lub opiekun pacjenta powinien zwrócić się po pomoc lekarską. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększone ryzyko nie został wyjaśniony [54].

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi - zespół DRESS (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Szczególnie narażeni na wystąpienie zespołu DRESS są pacjenci u których rozpoczęto stosowanie CNB od wyższych niż zalecane dawek i/lub przyspieszono proces dostosowywania dawki produktu leczniczego. Do objawów zespołu DRESS należą m.in: gorączka, wysypka z towarzyszącym zajęciem innych układów narządów, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby i eozynofilia. Należy mieć na uwadze, że nawet przy braku widocznej wysypki mogą występować wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka albo powiększenie węzłów chłonnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast przerwać podawanie CNB i rozważyć inną metodę leczenia [54].

Skrócenie odstępu QT

Lekarze powinni wykazać ostrożność w przypadku przepisywania CNB jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują skrócenie odstępu QT. CNB nie wolno przepisywać pacjentom z rodzinnym zespołem krótkiego QT [54].

Zawartość laktozy

Ontozry nie powinien być stosowany w przypadku rzadko występującej, dziedzicznej nietolerancji galaktozy, braku laktazy lub u pacjentów z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [54].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, nieukładowe zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy. W Tabeli 18 zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów [54].

Tabela 18.
Działania niepożądane produktu leczniczego Ontozry występujące często i bardzo często [54]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia psychiczne	-	Stan splątania, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Senność ^a , zaburzenia koordynacji i chodu ^b , ból głowy	Dyzartria, oczopląs, afazja, zaburzenia pamięci
Zaburzenia oka	-	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka ^c
Badania diagnostyczne	-	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych ^d

a) Senność: senność, zmęczenie, uspokojenie polekowe i nadmierna senność

b) Zaburzenia koordynacji i chodu: nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy, zaburzenia równowagi, ataksja, zaburzenia chodu i nieprawidłowa koordynacja

c) Wysypka: wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka odropodobna, wysypka

plamista, swędząca wysypka

d) Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Angelini Pharma S.p.A [54].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021 r. [54]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Ontozry nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

8.2. Brywaracetam

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX23 [55].

MECHANIZM DZIAŁANIA

BRV wykazuje działania przeciwdrgawkowe poprzez wybiórcze wiązanie się z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), do którego ma wysokie powinowactwo. Białko SV2A moduluje egzocytozę neuroprzebieżników [55].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Briivact jest dostępny w postaci tabletek powlekanych (10, 25, 50, 75, i 100 mg) [55]:

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Briivact jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z rozpoznaną padaczką [55].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dorośli

BRV podawany jest w stopniowo dostosowywanych dawkach w zależności od oceny lekarza. Dawka początkowa to 50 lub 100 mg/d, w zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia dawka dostosowywana jest do 200 mg/d [55].

Dzieci (> 4 roku życia) i młodzież o masie ciała ≥ 50 kg

Zalecana dawka początkowa BRV to 50 mg/d lub w zależności od oceny lekarza 100 mg/d. Dawka podtrzymująca to 100 mg/d. Dawkę można modyfikować w zakresie od 50 do 200 mg/d, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta [55].

Dzieci (> 4 roku życia) i młodzież o masie ciała <50 kg

Zalecana dawka początkowa BRV wynosi 1 mg/kg masy ciała/d lub w zależności od oceny lekarza 2 mg/kg masy ciała/d. Dawka podtrzymująca to 2 mg/kg masy ciała/d. Dawkę można modyfikować w zakresie od 1 do 4 mg/kg masy ciała/d, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta [55].

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem [55].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne pirolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [55].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Myśli i zachowania samobójcze

Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych wśród pacjentów leczonych BRV. W przypadku wystąpienia symptomów myśli i zachowań samobójczych pacjent powinien zgłosić się po pomoc medyczną lub opiekun pacjenta powinien zgłosić lekarzowi obserwowane oznaki wystąpienia tego działania niepożądanego [55].

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecane jest odpowiednie dostosowanie dawki w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby [55].

Zawartość laktozy i sodu

Briviact nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [55].

Briviact jest uznany za „wolny od sodu” (zawiera <1 mmol (<23 mg) sodu w 1 tabletkę [55].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Po podaniu BRV najczęściej zgłaszano senność i zawroty głowy, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Senność i zmęczenie zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki leku. Zdarzenia niepożądane zgłaszane często i bardzo często przez pacjentów w wieku ≥ 16 lat przedstawiono w Tabeli 19 [55].

Tabela 19.
Działania niepożądane produktu leczniczego Briviact występujące często i bardzo często [55]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	Grypa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja, lęk, bezsenność, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), senność	Drgawki, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, wymioty, zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zmęczenie

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A. [55]

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016 r. [55]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkt leczniczy Briviact jest refundowany w ramach wykazu otwartego, grupa limitowa 249.0. We wskazaniu terapia dodana pacjentów wieku >16 lat z rozpoznaną padaczką ogniskową, przy braku kontroli objawów lub nietolerancji leczenia po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Ponadto lek jest finansowany we wskazaniach pozarejestacyjnych – terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych [50].

8.3. Lakozamid

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego, kod ATC N03AX18 [56–65].

MECHANIZM DZIAŁANIA

LCM (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid) to aminokwas funkcjonalizowany, który wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych. Poznanie dokładnego mechanizmu działania wymaga dalszych prac badawczych [56–65].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

LCM jest dostępny w postaci stałych tabletek powlekanych 50 mg, 100 mg, 150 mg oraz 200 mg. Dostępnych pod nazwami handlowymi: Arkvimma, Lackepila, Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Teva, Lacosamide Zentiva, Seizpat, Trelema oraz Zilibra [56–63, 65].

W przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania postaci stałych, dostępny jest LCM w postaci płynnej, pod nazwą handlową Vimpat (10 mg/ml) [64].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wskazaniem do zastosowania LCM jest terapia chorych z padaczką.

- Arkvimma, Lacosamide Teva, Trelema i Zilibra stosowane są w monoterapii lub w terapii wspomagającej pacjentów powyżej 4 roku życia, u których występują napady częściowe i częściowe wtórnie uogólnione [56, 60, 63, 65]
- Lackepila i Seizpat stosowane są w monoterapii lub w terapii wspomagającej pacjentów powyżej 16 roku życia, u których występują napady częściowe i częściowe wtórnie uogólnione [57, 62]
- Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark i Lacosamide Zentiva stosowane są w monoterapii lub w terapii wspomagającej pacjentów powyżej 4 roku życia, u których występują napady częściowe i częściowe wtórnie uogólnione oraz w terapii wspomagającej napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych w przypadku rozpoznania uogólnionej padaczki idiopatycznej [58, 59, 61]
- Vimpat jest wskazany w monoterapii lub w terapii wspomagającej pacjentów powyżej 4 roku życia i masie ciała ≥ 50 kg, u których występują napady częściowe i częściowe wtórnie uogólnione oraz w terapii wspomagającej napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych w przypadku rozpoznania uogólnionej padaczki idiopatycznej [64]

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

LCM należy przyjmować doustnie, dwa razy w ciągu doby (BID), rano i wieczorem, niezależnie od posiłku. W przypadku wystąpienia konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe odstawianie LCM. Sposób dawkowania produktów leczniczych dopuszczonych do terapii pacjentów powyżej 4. roku życia o masie ciała poniżej 50 kg ustalany jest przez lekarza w zależności od masy ciała pacjenta [56–65].

Monoterapia napadów częściowych

Przyjmowanie produktu leczniczego LCM rozpoczyna się od dawki początkowej 50 mg BID lub, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, od dawki 100 mg BID. Dawkę należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 50 mg BID, aż do maksymalnej zalecanej dawki 300 mg BID [56–65].

Terapia wspomagająca napadów częściowych lub w leczeniu napadów tonicznoklonicznych pierwotnie uogólnionych

Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg BID. Dawka powinna być zwiększana o 50 mg BID w odstępach tygodniowych do maksymalnej zalecanej dawki 200 mg BID [56–65].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Rozpoznany blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia [56–65].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Myśli i zachowania samobójcze

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli i zachowań samobójczych wśród pacjentów leczonych LCM o niewyjaśnionej etiologii. Należy uczulić pacjentów i ich opiekunów pod kątem zgłaszania lekarzowi prowadzącemu ewentualnych objawów [56–65].

Rytm serca i przewodzenie

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania LCM u pacjentów z chorobami podstawowymi sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca (m.in. z rozpoznanymi zaburzeniami przewodzenia sercowego, z niedokrwieniem mięśnia sercowego, przeżytym zawałem serca, z niewydolnością serca, ze strukturalną chorobą serca, z zaburzeniami funkcjonowania kanałów sodowych), a także u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na przewodzenie serca (w tym: lekami przeciwartmicznymi i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi blokującymi kanały sodowe). Również osoby w podeszłym wieku są narażone na wystąpienie zaburzeń rytmu serca.

Przed zwiększeniem dawki LCM powyżej 400 mg/d oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego należy rozważyć wykonanie badania EKG u pacjentów z grupy ryzyka. W przypadku objawów zaburzeń rytmu serca pacjent powinien zgłosić się po pomoc medyczną [56–65].

Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego)

Po rozpoczęciu przyjmowania LCM należy zachować ostrożność z uwagi na ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, a w ich następstwie upadków i urazów [56–65].

Napady miokloniczne

Istnieje ryzyko wystąpienia nowych lub zaostrzenia już występujących napadów mioklonicznych, szczególnie przy dostosowywaniu dawki LCM [56–65].

Możliwość pogorszenia stanu klinicznego wyrażonego w zapisie elektroencefalograficznym w określonych pediatrycznych zespołach padaczkowych

W populacji dzieci z zespołami padaczkowymi, w których współistnieją napady padaczkowe ogniskowe i uogólnione bezpieczeństwo stosowania LCM nie zostało potwierdzone [56–65].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych LCM działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), bóle głowy, nudności i podwójne widzenie (Tabela 20) [56–65].

Tabela 20.
Działania niepożądane lakozamidu występujące często i bardzo często [56–65]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja, stany splątania, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ból głowy	Napady miokloniczne ^a , ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze, senność, drżenie, oczopląs, hipestezja, dyzartria, zaburzenia uwagi, parestezja
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), szumy uszne
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, suchość w jamie ustnej, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Bolesne skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zaburzenia chodu, osłabienie, zmęczenie, drażliwość, uczucie upojenia alkoholowego
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	Upadki, uszkodzenia skóry, stłuczenia

a) Zgłaszane w ramach badań nad PGTCS (ang. *primary generalised tonic-clonic seizures*)

STATUS REJESTRACYJNY

Poniżej (Tabela 21) zamieszczono informację na temat dostępnych w Polsce produktów leczniczych, których substancją czynną jest LCM, wraz z podmiotem odpowiedzialnym [56–65].

Tabela 21.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest lakozamid [56–65]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu	Ważność pozwolenia
Arkvimma	Neuraxpharm Bohemia s.r.o.	07.03.2018	28.04.2021
Lackepila	Symphar Sp. z o.o.	28.02.2018	28.02.2023
Lacosamide Accord	Accord Healthcare S.L.U.	18.09.2017	-
Lacosamide Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	21.12.2017	21.12.2022
Lacosamide Teva	Teva B.V.	22.12.2017	22.12.2022
Lacosamide Zentiva	Zentiva, k.s.	05.07.2018	05.07.2023
Seizpat	Mylan S.A.S.	22.06.2018	22.06.2023
Trelema	G.L. Pharma GmbH	08.10.2018	08.10.2023
Vimpat	UCB Pharma SA	29.08.2008	-
Zilibra	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	30.03.2018	30.03.2023

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkty lecznicze: Lacosamide Accord, Lacosamide Glenmark, Lacosamide Teva, Seizpat, Trelema, Zilibra oraz Vimpat są refundowane w ramach wykazu otwartego (grupy limitowe 244.0 oraz 244.2). We wskazaniu terapia dodana pacjentów wieku >16 lat z rozpoznaną padaczką ogniskową, przy braku kontroli objawów lub nietolerancji leczenia po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, a w przypadku postaci płynnej przy udokumentowanej nietolerancji postaci stałej. Ponadto lek jest finansowany we wskazaniach pozarejestracyjnych: terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej [50].

8.4. Wigabatryna

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego, kod ATC N03AG04 [66].

MECHANIZM DZIAŁANIA

VGB jest selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem aminotransferazy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Działanie przeciwpadaczkowe polega na zwiększeniu stężenia GABA, będącego głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu [66].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

VGB jest dostępna w postaci tabletek powlekanych 500 mg oraz w postaci granulatu do sporządzania roztworu doustnego 500 mg [66].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wskazaniem do zastosowania VGB jest terapia skojarzona ogniskowych napadów padaczkowych, w przypadku gdy wszystkie inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w skojarzeniu są niewystarczające lub źle tolerowane. VGB w monoterapii stosowana jest wyłącznie w leczeniu niemowląt z zespołem Westa [66].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie VGB powinno być nadzorowane przez lekarza specjalistę. Zwykle podawana jest w dawce początkowej 1 g/d, a następnie stopniowo zwiększa się dawkowanie o 0,5 g/d w odstępach tygodniowych, aż do osiągnięcia dawki 2–3 g/d. Tabletki z VGB są przeznaczone do podania doustnego [66].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [66].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Ubytki pola widzenia VFD (ang. Visual Field Defects)

Przed rozpoczęciem leczenia VGB u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić konsultację okulistyczną z badaniem pola widzenia. Perymetrię należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania VGB, a następnie powtarzać w odstępach sześciomiesięcznych przez cały okres leczenia. VGB nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami działającymi toksycznie na siatkówkę oka. Pacjenci leczeni VGB są narażeni na nieodwracalny ubytek pola widzenia w stopniu łagodnym lub ciężkim. W większości przypadków VFD ma kształt koncentryczny, dotyczy obydwu oczu i jest znaczniejszy po stronie nosowej niż skroniowej [66].

Ostrość wzroku

Ostrość wzroku powinna być badana w trakcie konsultacji okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia VGB oraz co 6 miesięcy przez cały okres leczenia [66].

Dzieci i młodzież

Ryzyko związane z leczeniem musi być dokładnie ocenione względem korzyści zastosowania leku u dzieci. Wykonanie badania perymetrycznego, jest zwykle możliwe tylko u pacjentów powyżej 9 lat.

Specjalnie opracowana metoda badania widzenia obwodowego u dzieci w wieku ≥ 3 lat oparta na badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych VEP (ang. *Visual Evoked Potential*) jest dostępna na żądanie u producenta. Metoda ta nie została jeszcze oficjalnie zatwierdzona do wykrywania ubytków pola widzenia związanych z zastosowaniem VGB.

Stan neurologiczny oraz psychiczny

Zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów leczonych VGB pod kątem działań niepożądanych dotyczących czynności neurologicznych. Opisywano przypadki encefalopatii, zwiększenia częstości napadów padaczki, wystąpienia nowego rodzaju napadów oraz przypadki zaburzeń psychicznych (pobudzenie, depresja, zaburzenia myślenia, reakcje paranoidalne). VGB należy stosować ostrożnie u pacjentów z psychozą, depresją lub zaburzeniami zachowania w wywiadzie. Szczególnie u niemowląt, zgłaszano przypadki nieprawidłowego obrazu z rezonansu magnetycznego mózgu, obrzęku wewnątrzmielinowego oraz zaburzeń ruchowych. Nie należy dopuszczać do nagłego przerwania leczenia, gdyż może to prowadzić do wystąpienia drgawek [66].

Myśli i zachowania samobójcze

Ze względu na niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują niepokojące oznaki i w razie konieczności rozważyć odpowiednie leczenie [66].

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek

VGB jest wydalana przez nerki. Pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min oraz osoby starsze należy poddać ścisłej kontroli pod kątem występowania działań niepożądanych, takich jak uspokojenie lub splątanie [66].

Wigabatryna i klonazepam

Jednoczesne stosowanie VGB i klonazepamu może nasilać działanie uspokajające klonazepamu lub prowadzić do śpiączki [66].

Zawartość sodu

Lek uznaje się za „wolny od sodu” < 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkie [66].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Skumulowane dane z badań dotyczących rozpowszechnienia sugerują, że aż u 1/3 pacjentów leczonych VGB rozwijają się ubytki pola widzenia. Dodatkowo często zgłaszane były działania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak sedacja, senność, zmęczenie i zaburzenie koncentracji (Tabela 22) [66].

Tabela 22.
Działania niepożądane wigabatryny występujące często i bardzo często [66]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość
Zaburzenia psychiczne	U dzieci obserwowano podniecenie i niepokój psychoruchowy	Niepokój psychoruchowy, agresja, nerwowość, depresja, reakcja paranoidalna, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia koncentracji i pamięci, upośledzenie umysłowe (zaburzenia myślenia), drżenie
Zaburzenia oka	Ubytki pola widzenia	Nieostre widzenie, podwójne widzenie, oczopląs
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, wymioty, bóle brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Obrzęki, drażliwość
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie masy ciała

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France [66]

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lutego 1994 r. [66]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku VGB (produkt leczniczy Sabril) jest refundowany w ramach wykazu otwartego, grupa limitowa 162.2 i 162.1. we wskazaniu padaczka oporna na leczenie. Ponadto lek ten jest również finansowany w zespole Westa oraz poza wskazaniami rejestracyjnymi w stanach napadowych w przebiegu stwardnienia guzowatego (w monoterapii) [50].

8.5. Tiagabina

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego, kod ATC N03AG06 [67].

MECHANIZM DZIAŁANIA

TGB jest pochodną kwasu nipekotynowego i wybiórczym inhibitorem wychwytu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) przez komórki nerwowe i glejowe. Działanie przeciwpadaczkowe polega na zwiększeniu stężenia GABA, będącego głównym neuroprzekaźnikiem o działaniu hamującym w mózgu [68].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

TGB jest dostępna w postaci białych, okrągłych, niepodzielnych tabletek powlekanych 5 mg, 10 mg, 15 mg [67].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wskazaniem do zastosowania TGB jest terapia skojarzona napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż. TGB podawana jest pacjentom, u których wcześniej stosowane LPP były nieskuteczne [67].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkę TGB należy dostosować do wieku pacjenta, przyjmowanych leków (w tym leków indukujących enzymy), wydolności nerek i wątroby. Dawka początkowa TGB wynosi zwykle 5–10 mg/d, powinna być zwiększana stopniowo o 5–10 mg/d w odstępach tygodniowych, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 15–70 mg/d. Produkt przeznaczony do stosowania doustnego i powinien być przyjmowany z posiłkiem. Zalecane jest także stopniowe zmniejszanie dawki TGB (w ciągu 2-3 tygodni) [67].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka niewydolność wątroby, jednoczesne stosowanie ziela dziurawca [67].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Poważne zaburzenia zachowania, w tym z depresja i lęk w wywiadzie

U pacjentów z zaburzeniami zachowania zalecane jest rozpoczęcie leczenia małą dawką początkową w warunkach szpitalnych [67].

Myśli i zachowania samobójcze

Ze względu na niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych, należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują niepokojące oznaki i w razie konieczności rozważyć odpowiednie leczenie [67].

Wybroczyny

Zgłaszano samorzutne pojawianie się wybroczyn, należy wówczas wykonać badanie krwi w tym oznaczyć liczbę płytek krwi [67].

Zaburzenia pola widzenia

Rzadko zgłaszano przypadki zaburzenia pola widzenia, w przypadku objawów należy zgłosić się do okulisty [67].

Zawartość laktozy

Nie należy stosować produktu leczniczego u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy [67].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Po zastosowaniu TGB najczęściej zgłaszano działania niepożądane ze strony układu nerwowego, żołądka i jelit, ogólne zmęczenie oraz obniżenie nastroju, nerwowość i zaburzenia koncentracji (Tabela 23) [67].

Tabela 23.
Działania niepożądane TGB występujące często i bardzo często [67]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia psychiczne	Obniżenie nastroju, nerwowość, zaburzenia koncentracji	Labilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, drżenie, sennaść	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Siniaki
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	-

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. [67]

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 kwietnia 1998 r. [67].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 roku produkt leczniczy Gabitril jest refundowany w ramach wykazu otwartego, grupa limitowa 162.3 we wskazaniu padaczka oporna na leczenie [50].

9. Bibliografia

- Krauss G. (2020) A Potential Breakthrough for Patients with Drug-Resistant Epilepsy. Johns Hopkins Medicine Dostęp: <https://clinicalconnection.hopkinsmedicine.org/news/a-potential-breakthrough-for-patients-with-drug-resistant-epilepsy> (10.3.2020).
- Specchio N, Pietrafusa N, Vigevano F. (2021) Is Cenobamate the Breakthrough We Have Been Wishing for? *IJMS* 22(17):9339.
- WHO. (2019) Epilepsy. Dostęp: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (14.10.2021).
- NFZ. (2020) NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688> (13.10.2021).
- Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. (1997) Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 38(3):353–362.
- (2019) Podsumowanie debaty ekspertów klinicznych „Padaczka i jej konsekwencje. Jakie działania możemy wdrożyć, by obniżyć koszty społeczne tej choroby”. Rzeczpospolita Dostęp: <https://www.rp.pl/diagnostyka-i-terapię/art9246341-pacjent-dobrze-zdiagnozowany-i-leczony-może-nie-miec-napadow> (1.4.2022).
- Golyala A, Kwan P. (2017) Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure* 44:147–156.
- Tian N, Boring M, Kobau R, Zack MM, Croft JB. (2018) Active Epilepsy and Seizure Control in Adults — United States, 2013 and 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67(15):437–442.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 75(3):279.
- Nakamura M, Cho J-H, Shin H, Jang I-S. (2019) Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. *European Journal of Pharmacology* 855:175–182.
- Sharma R, Nakamura M, Neupane C, Jeon BH, Shin H, Melnick SM, Glenn KJ, Jang I-S, Park JB. (2020) Positive allosteric modulation of GABAA receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. *European Journal of Pharmacology* 879:173117.
- (2018) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. CHMP/EWP/566/98 Rev.3. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf (10.2.2022).
- Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2021.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, i in. (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4):475–482.
- Rejda K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczuk I, Błaszczuk B, Rysz A, Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. (2020) Diagnostyka i leczenie padaczki - rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 16(3):129–144.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y, i in. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4):512–521.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4):522–530.
- (2017) Instrukcja stosowania praktycznej klasyfikacji typów napadów padaczkowych International League Against Epilepsy z 2017 roku. Medycyna Praktyczna Dostęp: <https://www.mp.pl/neurologia/padaczka/169410,instrukcja-stosowania-praktycznej-klasyfikacji-typow-napadow-padaczkowych-ilae2017> (28.10.2021).
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88(3):296–303.
- WHO. (2021) Epilepsy in the WHO European Region: Fostering Epilepsy Care in Europe. Dostęp: <https://www.who.int/publications/m/item/epilepsy-in-the-who-european-region> (14.10.2021).
- Zdrowe dane. Świadczenia z rozpoznaniem padaczki. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki> (30.3.2022).
- Beghi E. (2020) The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 54(Suppl. 2):185–191.

23. AOTMiT. (2009) Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_46_14_2009_lakozamid_Vimpat.pdf (14.10.2021).
24. Padaczka. Dostęp: <https://emg-neurolog.pl/padaczka/> (15.11.2021).
25. *Atlas EEG. Rozdział 7. Nieprawidłowy zapis EEG: EEG w padaczce*. 2010.
26. Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders* 17(3):243–253.
27. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. (2019) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. *Journal of Epileptology* 27(Suplement 1):5–12.
28. Lhatoo SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. *Epilepsia* 46(s11):36–39.
29. Halczuk I. (2013) Komentarz do artykułu „Nagły niespodziewany zgon w padaczce: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie”. *Neurologia praktyczna* 1(70):33–36.
30. Jacoby A, Snape D, Baker GA. (2010) Czynniki determinujące jakość życia chorych na padaczkę (tłumaczenie polskie Jędrzejczak J). *Neurologia po Dyplomie* 5(5):46–61.
31. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. (2011) Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia* 52(12):2168–2180.
32. Strzelczyk A, Griebel C, Lux W, Rosenow F, Reese J-P. (2017) The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Front. Neurol.* 8:712.
33. Aydemir N, Özkara Ç, Ünsal P, Canbeyli R. (2011) A comparative study of health related quality of life, psychological well-being, impact of illness and stigma in epilepsy and migraine. *Seizure* 20(9):679–685.
34. Majkowska-Zwolińska B, Jędrzejczak J, Owczarek K. (2012) Employment in people with epilepsy from the perspectives of patients, neurologists, and the general population. *Epilepsy & Behavior* 25(4):489–494.
35. Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. (2003) Cross-cultural Differences in Levels of Knowledge about Epilepsy. *Epilepsia* 44(1):115–123.
36. Niedzielska K, Wolańczyk T, Baker GA, Jakoby A, Doughty J, De Boer H. (2004) [Level of knowledge about epilepsy among Polish patients with epilepsy and their families in the European study SPOKE (Sanofi-Synthelabo Programme for Outcome Knowledge of Epilepsy)]. *Neurol Neurochir Pol* 38(6):447–455.
37. Marinas A, Elices E, Gil-Nagel A, Salas-Puig J, Sánchez JC, Carreño M, Villanueva V, Rosendo J, Porcel J, Serratos JM. (2011) Socio-occupational and employment profile of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 21(3):223–227.
38. Korchounov A, Tabatadze T, Spivak D, Rössy W. (2012) Epilepsy-related employment prevalence and retirement incidence in the German working population: 1994–2009. *Epilepsy & Behavior* 23(2):162–167.
39. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Chudzicka-Bator A, Żerda I, Władysiuk M, Godman B. (2021) Economic and social cost of epilepsy in Poland: 5-year analysis. *Eur J Health Econ* 22(3):485–497.
40. Aktualności w leczeniu padaczki. *Neurologia Praktyczna* Dostęp: <https://neurologia-praktyczna.pl/a3756/Aktualnosci-w-leczeniu-padaczki.html> (23.11.2021).
41. NICE. (2021) Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline [CG137]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (15.10.2021).
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2015) Diagnosis and management of epilepsy in adults. (SIGN publication no. 143). Dostęp: <https://www.sign.ac.uk/> (15.10.2021).
43. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. (2018) Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 91(2):82–90.
44. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Llanas Park E, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. (2018) Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 91(2):74–81.
45. Elger C, Berkenfeld R. (2017) Deutsche Gesellschaft für Neurologie Guidelines for Diagnostics and Therapy in Neurology S1 guideline First epileptic seizure and epilepsy in adulthood. Dostęp: <https://dgn.org/leitlinien/030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017/> (18.10.2021).
46. López González F, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carré no Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, Donaire Pedraza A, Mercadé Cerdá J. (2015) Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurología* 30:439–446.
47. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T, for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. (2013) Updated ILAE evidence review of

- antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 54(3):551–563.
48. Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratosa JM, Brandt C, Klein P, Toledo M, Krauss GL. (2021) Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive cenobamate for the treatment of focal epilepsy—expert opinion. *Epilepsy & Behavior* 123:108270.
49. NICE. (2021) Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy. Technology appraisal guidance [TA753]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta753> (7.2.2022).
50. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (23.2.2022).
51. Rekomendacja finansowa HAS (Francja). ONTOZRY (cénobamate). Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287323/fr/ontozry-cenobamate (19.11.2021).
52. (2022) Cenobamate (Ontozry). SMC2408. SMC Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cenobamate-ontozry-full-smc2408/> (7.2.2022).
53. IQWiG. A21-78 - Cenobamat - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a21-78_cenobamat_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (13.10.2021).
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ontozry. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pl.pdf (12.10.2021).
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Briviact. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_pl.pdf (12.10.2021).
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arkvimma. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
57. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lackepila. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Accord. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lacosamide-accord-epar-product-information_pl.pdf.
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Glenmark. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
60. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Teva. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacosamide Zentiva. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Seizpat. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
63. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trelema. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.10.2021).
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_pl.pdf (12.10.2021).
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zilibra. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sabril. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (15.2.2022).
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabitril. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (15.2.2022).
68. Medycyna Praktyczna Indeks Tiagabina (tiagabine). Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=766> (16.2.2022).

10. Spis tabel

Tabela 1.	Różnice w nazewnictwie napadów o początku ogniskowym w klasyfikacji ILAE z 2017 roku w porównaniu z dotychczasowym mianownictwem [18].....	15
Tabela 2.	Grupy etiologiczne padaczki wg ILAE 2017 [16]	19
Tabela 3.	Obraz kliniczny w zależności od rodzaju napadów padaczkowych [13]	23
Tabela 4.	Punkty czasowe t_1 i t_2 w zależności od typu stanu padaczkowego [13].....	24
Tabela 5.	Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z padaczką w Polsce, lata 2014–2018.....	26
Tabela 6.	LPP zarejestrowane w Polsce, które mogą być stosowane u pacjentów z padaczką ogniskową	27
Tabela 7.	Klasyfikacja LPP.....	30
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w padaczce.....	32
Tabela 9.	Rekomendowane LPP w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTN 2020 i PTE 2019)	33
Tabela 10.	Rekomendowane LPP w zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej	36
Tabela 11.	Zalecenia dotyczące optymalizacji leczenia przeciwdrgawkowego – wytyczne hiszpańskie	37
Tabela 12.	Podsumowanie zaleceń ekspertów klinicznych dotyczących terapii CNB [48]	38
Tabela 13.	Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych w padaczce [50] ^a	40
Tabela 14.	Rekomendacje finansowe wydane dla CNB (Ontozry).....	44
Tabela 15.	Zestawienie substancji czynnych przeciwpadaczkowych zrefundowanych w 2019 r. z uwzględnieniem wartości refundacji, liczby pacjentów realizujących recepty na LPP oraz liczby i odsetka pacjentów z rozpoznaniem padaczka (G40) oraz stan padaczkowy (G41) – opracowanie NFZ [4].....	46
Tabela 16.	Liczba pacjentów, którzy zrealizowali recepty na określoną liczbę substancji czynnych LPP w 2019 r., opracowanie NFZ [4]	47
Tabela 17.	Dawkowanie produktu leczniczego Ontozry [54]	56
Tabela 18.	Działania niepożądane produktu leczniczego Ontozry występujące często i bardzo często [54]	57
Tabela 19.	Działania niepożądane produktu leczniczego Briviacet występujące często i bardzo często [55]	60
Tabela 20.	Działania niepożądane lakozamidu występujące często i bardzo często [56–65]	63
Tabela 21.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest lakozamid [56–65]	64
Tabela 22.	Działania niepożądane wigabatryny występujące często i bardzo często [66]	67
Tabela 23.	Działania niepożądane TGB występujące często i bardzo często [67].....	69
Tabela 24.	Leki dostępne na receptę, które są finansowane w leczeniu padaczki [50].....	77

11. Spis wykresów

Wykres 1.	Odsetek pacjentów z brakiem napadów padaczkowych w zależności od zastosowania kolejnego schematu terapeutycznego [9].....	9
Wykres 2.	Odsetek osób chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017	17
Wykres 3.	Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990–2017) wg płci – opracowanie NFZ na podstawie danych IHME (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)	17
Wykres 4.	Liczba pacjentów oraz liczba świadczeń udzielonych pacjentom z rozpoznaniem padaczki (ICD-10: G40) lub stanu padaczkowego (ICD-10: G41).....	18
Wykres 5.	Status zdrowotny na podstawie SF-36 w zależności od częstości napadów.....	25

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Prawdopodobieństwo uwolnienia od napadów padaczkowych u pacjentów leczonych LPP w trzech okresach czasowych [9].....	10
Rysunek 2. Klasyfikacja padaczki wg ILAE 2017 [16].....	14
Rysunek 3. Klasyfikacja rodzajów napadów padaczkowych wg ILAE 2017 – wersja podstawowa [17].....	15
Rysunek 4. Liczba pacjentów, w tysiącach, realizujących recepty na refundowane leki przeciwpadaczkowe w latach 2014–2019, opracowanie NFZ [4].....	46

Aneks A. Leki finansowane w terapii padaczki

Tabela 24.
Leki dostępne na receptę, które są finansowane w leczeniu padaczki [50]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Karbamazepina							
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	05909990043910	159.1	10,79	11,33	10,34	ryczałt
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	05909991014117	159.1	9,99	10,49	10,34	ryczałt
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	05909991030315	159.1	9,99	10,49	10,34	ryczałt
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	05909991014216	159.1	11,75	12,34	12,41	ryczałt
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	05909991014223	159.1	19,53	20,51	20,69	ryczałt
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	05909990244515	159.1	11,82	12,41	15,52	ryczałt
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	05909990244614	159.1	23,63	24,81	31,03	ryczałt
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	05909990341917	159.2	6,48	6,80	8,22	ryczałt
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	05909990341924	159.2	15,12	15,88	20,56	ryczałt
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	05909990120215	159.1	9,72	10,21	10,34	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	05909990120116	159.1	11,73	12,32	12,41	ryczałt
Fenytoina							
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	05909990093519	156.0	10,80	11,34	15,11	ryczałt
Kwas walproinowy i jego sole							
Acidum valproicum	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	05909990023813	161.1	34,78	36,52	44,49	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	05909990244317	161.1	10,43	10,95	13,35	ryczałt
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	05909990244416	161.1	20,94	21,99	26,69	ryczałt
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	05909990042371	161.2	32,40	34,02	41,81	ryczałt
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990042364	161.2	56,16	58,97	69,35	ryczałt
Natrii valproas	Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	05909990930166	161.2	25,49	26,76	33,67	ryczałt
Natrii valproas	Convulex, syrop, 50 mg/ml	05909990023912	161.1	8,38	8,80	4,45	ryczałt
Natrii valproas	Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	05909990307418	161.1	12,84	13,48	7,69	ryczałt
Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	05909990619658	161.2	9,40	9,87	13,49	ryczałt
Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	05909990619672	161.2	15,93	16,73	21,76	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	05909990694327	161.2	12,26	12,87	13,60	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	05909991210328	161.2	15,61	16,39	21,42	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	05909991229610	161.2	15,88	16,67	21,71	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	05909990694426	161.2	16,79	17,63	22,66	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	05909990425693	161.2	5,02	5,27	4,53	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 1000, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	05909990425754	161.2	42,23	44,34	45,32	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 250, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	05909990425709	161.2	12,56	13,19	11,33	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 500, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	05909990425730	161.2	21,11	22,17	22,66	ryczałt
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 750, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	05909990425747	161.2	31,59	33,17	33,99	ryczałt
Fenobarbital							
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	05909990260614	155.2	4,27	4,48	6,27	ryczałt
Phenobarbitalum	Luminalum Unia, tabl., 100 mg	05909990812615	155.2	4,32	4,54	6,27	ryczałt
Okskarbazepina							
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powł., 150 mg	05909990048809	160.1	17,82	18,71	23,95	ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powł., 300 mg	05909990048823	160.1	35,64	37,42	45,53	ryczałt
Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powł., 600 mg	05909990048854	160.1	71,28	74,84	86,82	ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powł., 150 mg	05909991303518	160.1	17,71	18,60	23,84	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powł., 300 mg	05909991300661	160.1	35,42	37,19	45,31	ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxcarbazepin NeuroPharma, tabl. powł., 600 mg	05909991300739	160.1	70,85	74,39	86,37	ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxepilax, tabl., 300 mg	05909991057480	160.1	38,63	40,56	47,90	ryczałt
Oxcarbazepinum	Oxepilax, tabl., 600 mg	05909991057497	160.1	81,00	85,05	95,80	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. powł., 300 mg	05909990825615	160.1	38,63	40,56	47,90	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml	05909990747115	160.2	67,80	71,19	82,81	ryczałt
Oxcarbazepinum	Trileptal, tabl. powł., 600 mg	05909990825714	160.1	76,90	80,75	92,73	ryczałt
Lewetyracetam							
Levetiracetamum	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909990928149	166.2	59,40	62,37	72,23	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 1000 mg	05909990928248	166.1	60,48	63,50	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 250 mg	05909990928200	166.1	15,12	15,88	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 500 mg	05909990928224	166.1	30,24	31,75	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Cezarius, tabl. powł., 750 mg	05909990928231	166.1	45,36	47,63	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 1000 mg	05909990989805	166.1	46,36	48,68	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Levebon, tabl. powł., 500 mg	05909990989379	166.1	23,18	24,34	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909991374518	166.2	29,16	30,62	36,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909991374501	166.2	58,32	61,24	71,90	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 1000 mg	05909990921751	166.1	79,19	83,15	95,81	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 1000 mg	05909990921737	166.1	39,59	41,57	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 250 mg	05909990921522	166.1	19,77	20,76	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 250 mg	05909990921492	166.1	9,89	10,38	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 500 mg	05909990921591	166.1	39,59	41,57	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 500 mg	05909990921577	166.1	19,80	20,79	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabletki powlekane, 750 mg	05909990921676	166.1	59,36	62,33	73,06	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Accord, tabl. powł., 750 mg	05909990921652	166.1	29,68	31,16	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Aurovitas, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909991361372	166.2	58,16	61,07	71,73	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powł., 1000 mg	05909990971305	166.1	39,25	41,21	49,87	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powł., 250 mg	05909990970957	166.1	9,81	10,30	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powł., 500 mg	05909990971060	166.1	19,62	20,60	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam Aurovitas, tabl. powł., 750 mg	05909990971183	166.1	29,43	30,90	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909990958672	166.2	56,16	58,97	69,63	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 1000 mg	05909990959167	166.1	102,51	107,64	100,46	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 1000 mg	05909990959129	166.1	51,26	53,82	50,23	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 250 mg	05909990958764	166.1	25,63	26,91	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 250 mg	05909990958726	166.1	12,82	13,46	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg	05909990959037	166.1	51,26	53,82	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 500 mg	05909990958986	166.1	25,63	26,91	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg	05909990958894	166.1	76,90	80,75	75,35	ryczałt
Levetiracetamum	Levetiracetam NeuroPharma, tabl. powł., 750 mg	05909990958856	166.1	38,45	40,37	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powł., 1000 mg	05909990998302	166.1	45,62	47,90	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powł., 250 mg	05909990998135	166.1	11,88	12,47	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powł., 500 mg	05909990998180	166.1	23,76	24,95	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Normeg, tabl. powł., 750 mg	05909990998258	166.1	35,64	37,42	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powł., 1000 mg	05909991032043	166.1	116,47	122,29	100,46	ryczałt
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powł., 1000 mg	05909991031992	166.1	58,23	61,14	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powł., 250 mg	05909991031497	166.1	14,56	15,29	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powł., 500 mg	05909991031640	166.1	58,23	61,14	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powł., 500 mg	05909991031602	166.1	29,12	30,58	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Polkepral, tabl. powł., 750 mg	05909991031886	166.1	43,14	45,30	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Trund, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909990925841	166.2	58,64	61,57	72,23	ryczałt
Levetiracetamum	Trund, tabl. powł., 1000 mg	05909990925957	166.1	108,00	113,40	100,46	ryczałt
Levetiracetamum	Trund, tabl. powł., 1000 mg	05909990925940	166.1	54,00	56,70	50,23	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 250 mg	05909990925858	166.1	13,50	14,18	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 500 mg	05909990925889	166.1	54,00	56,70	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 500 mg	05909990925872	166.1	27,00	28,35	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Trund, tabl. powl., 750 mg	05909990925926	166.1	40,50	42,53	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909990935901	166.2	59,40	62,37	72,23	ryczałt
Levetiracetamum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909990935895	166.2	29,81	31,30	36,12	ryczałt
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 1000 mg	05909990936250	166.1	60,48	63,50	50,23	ryczałt
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 250 mg	05909990935956	166.1	15,12	15,88	12,56	ryczałt
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 500 mg	05909990936052	166.1	30,24	31,75	25,12	ryczałt
Levetiracetamum	Vetira, tabl. powl., 750 mg	05909990936151	166.1	45,36	47,63	37,67	ryczałt
Levetiracetamum	Keppra, roztwór doustny, 100 mg/ml	05909990006755	166.2	91,76	96,35	72,23	ryczałt
Lamotrygina							
Lamotriginum	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	05909990334766	163.1	18,36	19,28	24,81	ryczałt
Lamotriginum	Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	05909990334759	163.1	9,18	9,64	13,16	ryczałt
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 100 mg	05909990038480	163.1	19,25	20,21	25,74	ryczałt
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 25 mg	05909990038701	163.1	4,81	5,05	6,81	ryczałt
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 50 mg	05909990038565	163.1	9,62	10,10	13,62	ryczałt
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	05909990346318	163.1	24,02	25,22	27,24	ryczałt
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	05909990346325	163.1	48,06	50,46	54,48	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	05909990787319	163.2	50,92	53,47	63,32	ryczałt
Lamotryginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	05909990787210	163.2	12,97	13,62	15,83	ryczałt
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	05909991006617	163.1	21,06	22,11	27,24	ryczałt
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	05909990961092	163.1	61,02	64,07	74,63	ryczałt
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 25 mg	05909991006419	163.1	5,27	5,53	6,81	ryczałt
Lamotryginum	Lamotrix, tabl., 50 mg	05909991006518	163.1	10,53	11,06	13,62	ryczałt
Lamotryginum	Symla, tabl., 100 mg	05909990972616	163.1	19,13	20,09	25,62	ryczałt
Lamotryginum	Symla, tabl., 25 mg	05909991138349	163.1	4,77	5,01	6,81	ryczałt
Lamotryginum	Symla, tabl., 25 mg	05909990972418	163.1	4,77	5,01	6,81	ryczałt
Lamotryginum	Symla, tabl., 50 mg	05909990972517	163.1	9,56	10,04	13,56	ryczałt
TGB							
Tiagabinyum	Gabitril, tabl. powl., 10 mg	05909990058839	162.3	162,00	170,10	186,85	ryczałt
Tiagabinyum	Gabitril, tabl. powl., 15 mg	05909990058846	162.3	246,24	258,55	277,43	ryczałt
Tiagabinyum	Gabitril, tabl. powl., 5 mg	05909990058822	162.3	77,76	81,65	93,42	ryczałt
VGB							
Vigabatrynum	Sabril, tabl. powl., 500 mg	05909990312818	162.2	204,74	214,98	232,85	ryczałt
Vigabatrynum	Sabril, granulaty do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg	05909990832712	162.1	119,75	125,74	140,53	ryczałt
Gabapentyna							
Gabapentinyum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 100 mg	05909991331108	165.0	11,88	12,47	16,47	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	05909991331153	165.0	35,64	37,42	46,00	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	05909991331207	165.0	47,52	49,90	59,84	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	05909990339495	165.0	15,66	16,44	16,47	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	05909991425340	165.0	35,10	36,86	45,44	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	05909990339709	165.0	38,88	40,82	49,40	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	05909990339600	165.0	53,24	55,90	65,84	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	05909990338542	165.0	82,08	86,18	98,76	ryczałt
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	05909990338658	165.0	112,32	117,94	131,73	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	05909990769216	165.0	17,01	17,86	16,47	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	05909990769315	165.0	50,65	53,18	49,40	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	05909990769414	165.0	66,74	70,08	65,87	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	05909991017422	165.0	97,96	102,86	98,80	ryczałt
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	05909991017521	165.0	113,72	119,41	131,73	ryczałt
Topiramamat							
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 100 mg	05909990649594	164.0	27,95	29,35	33,75	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 200 mg	05909990649617	164.0	55,90	58,70	67,50	ryczałt
Topiramatum	Epitoram, tabl. powł., 25 mg	05909990649556	164.0	6,98	7,33	8,44	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Topiramatum	Epitoram, tabl. powl., 50 mg	05909990649570	164.0	13,98	14,68	16,88	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 100 mg	05909990061495	164.0	29,75	31,24	33,75	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 200 mg	05909990061464	164.0	58,75	61,69	67,50	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 25 mg	05909990061488	164.0	7,34	7,71	8,44	ryczałt
Topiramatum	Etopro, tabl. powl., 50 mg	05909990061471	164.0	14,69	15,42	16,88	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 100 mg	05909990715169	164.0	56,16	58,97	69,61	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 25 mg	05909990715084	164.0	16,20	17,01	18,08	ryczałt
Topiramatum	Oritop, tabl. powl., 50 mg	05909990715145	164.0	30,24	31,75	36,16	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 100 mg	05909990759019	164.0	28,94	30,39	33,75	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 200 mg	05909990759118	164.0	54,54	57,27	67,50	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 25 mg	05909990758814	164.0	11,19	11,75	8,44	ryczałt
Topiramatum	Topamax, tabl. powl., 50 mg	05909990758913	164.0	14,47	15,19	16,88	ryczałt
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 100 mg	05909990780068	164.0	21,38	22,45	29,25	ryczałt
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 200 mg	05909990780136	164.0	42,88	45,02	55,26	ryczałt
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 25 mg	05909990779925	164.0	5,35	5,62	8,27	ryczałt
Topiramatum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 50 mg	05909990779970	164.0	10,64	11,17	15,53	ryczałt
Topiramatum	Toramat, tabl. powl., 100 mg	05909990671496	164.0	28,73	30,17	36,16	ryczałt
Topiramatum	Toramat, tabl. powl., 200 mg	05909990671502	164.0	57,46	60,33	70,97	ryczałt
Topiramatum	Toramat, tabl. powl., 25 mg	05909990671472	164.0	7,18	7,54	9,04	ryczałt
Topiramatum	Toramat, tabl. powl., 50 mg	05909990671489	164.0	14,36	15,08	18,08	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
BRV							
Brivaracetamum	Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	05909991272234	249.0	343,00	360,15	381,65	ryczałt
Brivaracetamum	Briviact, tabl. powl., 50 mg	05909991272333	249.0	320,13	336,14	357,04	ryczałt
LCM							
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 100 mg	05055565743331	244.0	70,16	73,67	85,30	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 150 mg	05055565743348	244.0	105,24	110,50	124,34	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 200 mg	05055565743355	244.0	140,30	147,32	162,95	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Accord, tabletki powlekane, 50 mg	05055565743324	244.0	8,77	9,21	12,08	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 100 mg	05902020241591	244.0	68,55	71,98	83,61	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 150 mg	05902020241607	244.0	102,82	107,96	121,81	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 200 mg	05902020241614	244.0	137,08	143,93	159,56	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Glenmark, tabl. powl., 50 mg	05902020241584	244.0	8,56	8,99	12,08	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powl., 100 mg	05909991358358	244.0	67,91	71,31	82,94	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powl., 150 mg	05909991358365	244.0	101,87	106,96	120,81	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powl., 200 mg	05909991358372	244.0	135,82	142,61	158,24	ryczałt
Lacosamidum	Lacosamide Teva, tabl. powl., 50 mg	05909991358341	244.0	8,49	8,91	12,08	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 100 mg	05909991376017	244.0	64,80	68,04	79,67	ryczałt
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 150 mg	05909991376055	244.0	97,20	102,06	115,91	ryczałt
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 200 mg	05909991376093	244.0	129,60	136,08	151,71	ryczałt
Lacosamidum	Seizpat, tabl. powł., 50 mg	05909991375966	244.0	8,10	8,51	11,68	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 100 mg	05909991384234	244.0	64,37	67,59	79,22	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 150 mg	05909991384241	244.0	96,55	101,38	115,23	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 200 mg	05909991384258	244.0	128,74	135,18	150,81	ryczałt
Lacosamidum	Trelema, tabl. powł., 50 mg	05909991384197	244.0	8,05	8,45	11,62	ryczałt
Lacosamidum	Zil bra, tabl. powł., 100 mg	05909991368371	244.0	67,89	71,28	82,91	ryczałt
Lacosamidum	Zil bra, tabl. powł., 150 mg	05909991368401	244.0	101,84	106,93	120,78	ryczałt
Lacosamidum	Zil bra, tabl. powł., 200 mg	05909991368432	244.0	135,79	142,58	158,21	ryczałt
Lacosamidum	Zilibra, tabl. powł., 50 mg	05909991368333	244.0	8,48	8,90	12,07	ryczałt
Lacosamidum	Vimpat, syrop, 10 mg/ml	05909990935505	244.2	108,00	113,40	127,57	ryczałt
Klonazepam							
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 0.5 mg	05909990135615	158.1	4,10	4,31	2,89	ryczałt
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	05909990135516	158.1	8,10	8,51	11,56	ryczałt
Etosuksymid							
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	05909990244911	157.0	49,14	51,60	61,26	ryczałt
Diazepam							
Diazepamum	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml	05909990751518	181.1	16,09	16,89	12,45	ryczałt
Diazepamum	Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml	05909990751617	181.1	18,58	19,51	24,90	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Styrypentol							
Stiripentolum	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg	05909990017294	244.1	675,00	708,75	731,86	ryczałt
Stiripentolum	Diacomit, kaps. twarde, 250 mg	05909990017232	244.1	675,00	708,75	731,86	ryczałt
Stiripentolum	Diacomit, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg	05909990017331	244.1	1350,00	1417,50	1463,72	ryczałt
Stiripentolum	Diacomit, kaps. twarde, 500 mg	05909990017263	244.1	1350,00	1417,50	1463,72	Ryzałt

