



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Fycompa**  
**we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka**  
**lekooporna z napadami ogniskowymi.**  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.6.2022

Data ukończenia: 03.08.2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

**Zakres wyłączenia jawności:**

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>AED</b>	Ang. Antiepileptic Drugs, Leki Przeciwpadaczkowe
<b>DDD</b>	Ang. Defined Daily Dose, zdefiniowana dawka dobową
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>FS</b>	Ang. Focal Seizures, napady częściowe
<b>FBCTS</b>	Ang. Focal to Bilateral Tonic-Clonic Seizures, napady częściowe wtórnie uogólnione
<b>GTCS</b>	Ang. Generalized Tonic-Clonic Seizures, pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne
<b>QoL</b>	jakość życia
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (Randomized Clinical Trial)
<b>SUCRA</b>	Ang. Surface Under the Cumulative Ranking curve
<b>EIASD</b>	Ang. enzyme-inducing anti-seizure drug, lek przeciwdrgawkowy indukujący enzymy
<b>TEAE</b>	ang. Treatment emergent adverse events, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji .....	13
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	13
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	14
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>15</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	15
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>28</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>30</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	30
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu .....	32
9.2.2. Wyniki skuteczności.....	34
9.2.2.1. Populacja $\geq$ 12 r.ż. ....	34
9.2.2.1.1. Padaczka z napadami ogniskowymi.....	34
9.2.2.1.2. Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi .....	37
9.2.2.2. Populacja < 12 r.ż. ....	38
9.2.2.2.1. Padaczka z napadami ogniskowymi.....	38
9.2.2.2.2. Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi .....	40
9.2.3. Wyniki bezpieczeństwa.....	40
9.2.3.1. Populacja $\geq$ 12 r.ż. ....	40
9.2.3.1.1. Padaczka z napadami ogniskowymi.....	40
9.2.3.1.2. Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi .....	44
9.2.3.2. Populacja < 12 r.ż. ....	45
9.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	46
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>47</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	47

---

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	47
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>50</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>53</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>55</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	55

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	16.05.2022 r.
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1281.2022.1.SG

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Fycompa, *Perampanelum*, tabletki powlekane/zawiesina doustna, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Fycompa, *Perampanelum*, tabletki powlekane/zawiesina doustna

Do finansowania we wskazaniu:

- padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLD.45340.1281.2022.1.SG (data wpływu do AOTMiT: 16.05.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Fycompa, *Perampnelum*, tabletki powlekane/zawiesina doustna, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. Zm.).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 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;**
- **(G40.2) – Padaczka objawowa (ogniskowa) (częściowa) i zespoły padaczkowe ze złożonymi napadami częściowymi;**
- **(G40.3) – Uogólniona samoistna padaczka i zespoły padaczkowe;**
- **(G40.4) - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych;**
- **(G40.5) – Szczególne zespoły padaczkowe;**
- **(G40.6) – Napady „grand mal”, nieokreślone (z napadami „petit mal” lub bez takich napadów);**
- **(G40.7) – Napady „petit mal”, nieokreślone, bez napadów „grand mal”;**
- **(G40.8) – Inne padaczki;**
- **(G40.9) – Padaczka, nieokreślona;**

#### 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.

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

- Wystąpienie przynajmniej 2 nieprovokowanych (lub odruchowych) epizodów napadowych w odstępie >24 godz.;
- 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;
- Rozpoznanie zespołu padaczkowego (na podstawie obrazu klinicznego, encefalografii (EEG) i innych badań dodatkowych).

Z kolei padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w mono terapii 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 międzynaopadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% 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).

*Źródło: Szczeklik 2021; PTN 2020; Fisher 2014*

#### 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.

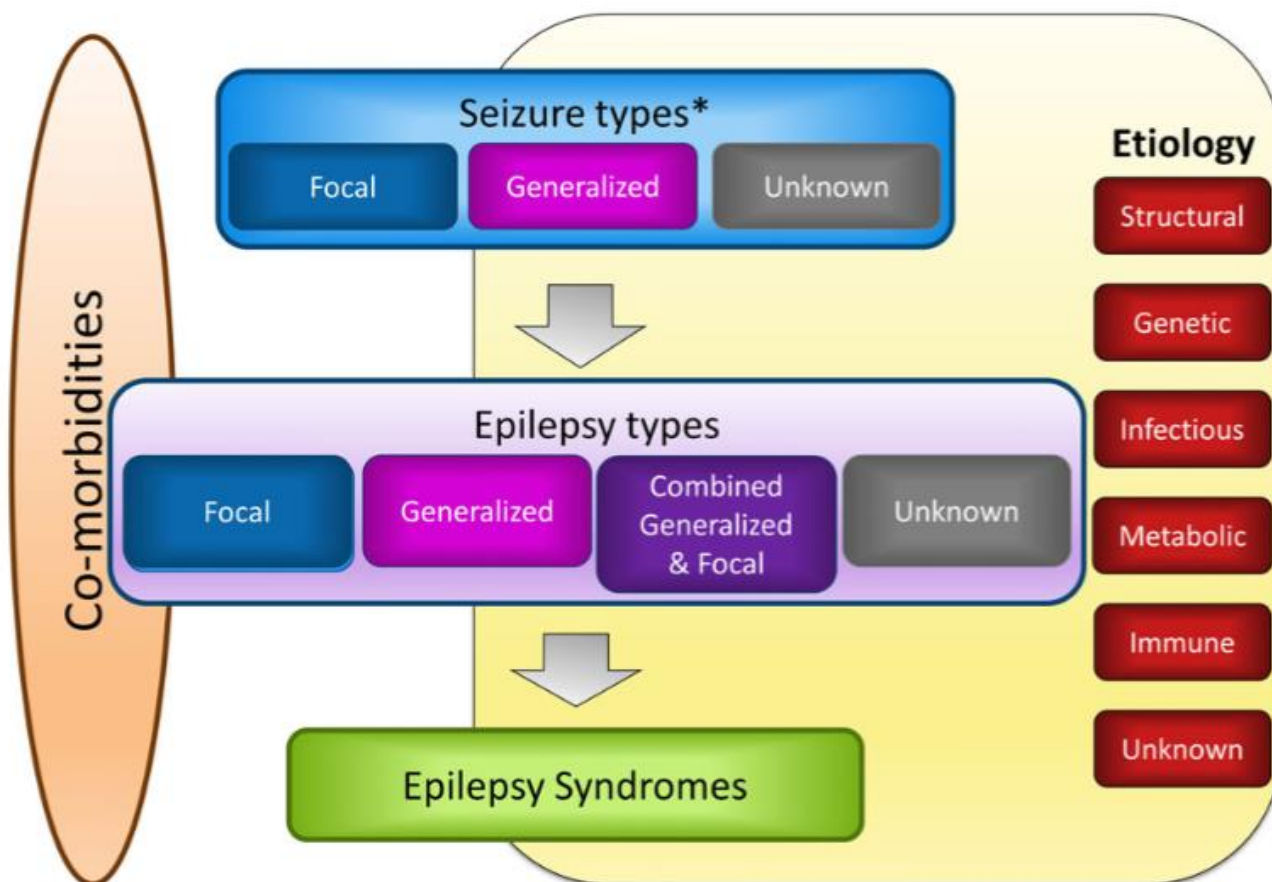


Pierwszy poziom wymaga ustalenia typu lub typów występujących napadów padaczkowych. Poszczególne typy napadów padaczkowych w zależności od charakteru jego początku dzieli się na:

- Ogniskowe (ang. Focal);
- Uogólnione (ang. Generalized);
- Nieokreślone (ang. Unknown).

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 (ang. Generalized) – 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 (ang. Focal) – 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 (ang. Combined Generalized & Focal) – 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 Lennox-Gastauta;
- Nieznane (ang. Unknown) – występowanie napadów padaczkowych bez możliwości określenia ich typów, co może wynikać z braku dostępu do EEG lub wyniki EEG są w normie.



Rysunek 1. Klasyfikacja padaczki [ILAE 2017]

Trzeci poziom klasyfikacji – zespół padaczkowy (ang. Epilepsy Syndromes) – 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 zespoły Draveta i Lennox-Gastauta.

Źródło: Szczeklik 2021; ILAE 2017; Fisher 2014

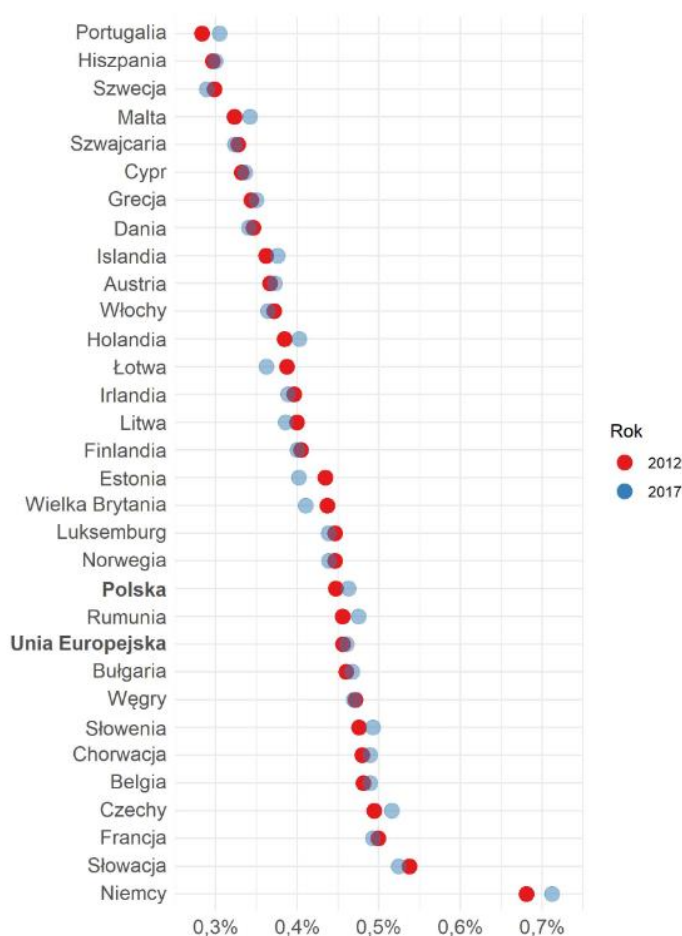
## Epidemiologia

### Populacja dorosłych

#### Dane światowe

Padaczka dotyczy około 50 milionów pacjentów na całym świecie. Stanowi ona niejednorodną grupę zaburzeń, dlatego brak jest dokładnych danych epidemiologicznych. Niedostateczna liczba badań epidemiologicznych wynika głównie również z faktu prowadzenia badań wśród małych grup populacyjnych. 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. Największa liczba zachorowań odnotowywana jest wśród dzieci oraz osób w podeszłym wieku. Rozpowszechnienie padaczki opisuje się na poziomie 1000/100 000 osób. Przyjmuje się, że padaczka występuje u około 1% populacji. 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.

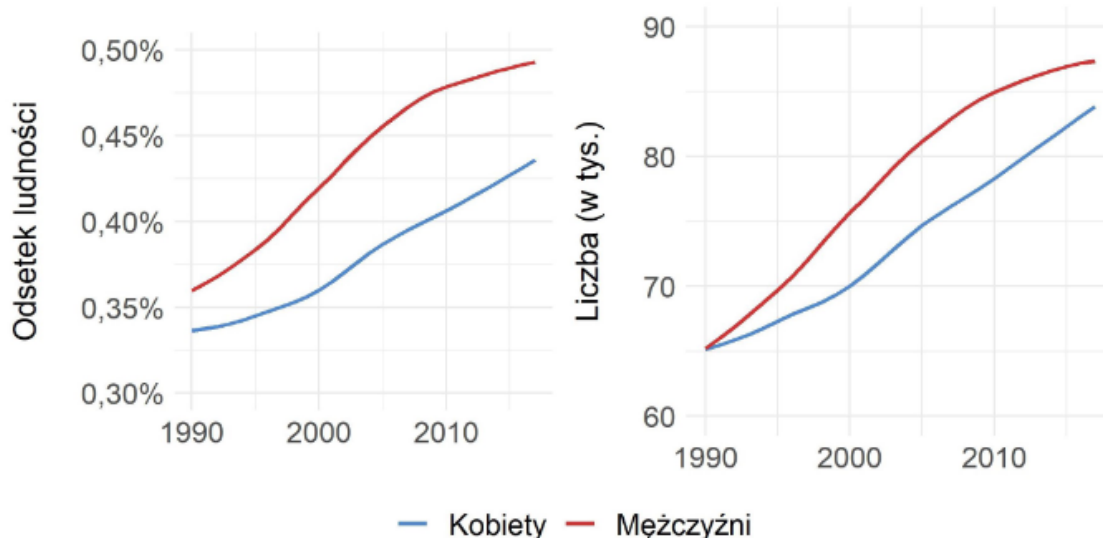
Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartych w raporcie NFZ 2020 największy odsetek chorych na padaczkę notuje się w Niemczech, Słowacji i Czechach, gdzie w 2017 roku chorowało >0,5% populacji.



Rysunek 2. Odsetek osób chorych na padaczkę w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2017 [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]

## Dane krajowe

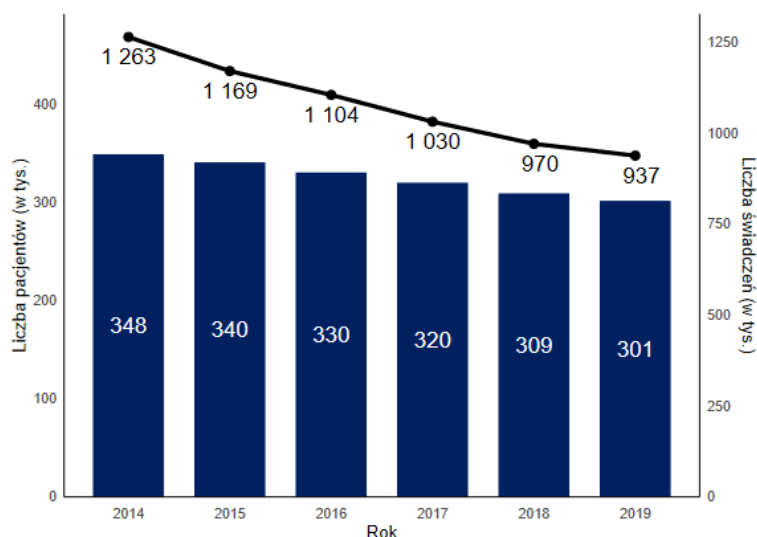
W Polsce szacuje się, że blisko 300-400 tys. osób choruje na padaczkę. Według danych IHME (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation) zawartymi w raporcie NFZ 2020, w 2017 roku w Polsce na padaczkę chorowało 0,46% populacji, wartość ta była zbliżona do średniej państw Unii Europejskiej (rysunek 2). Ponadto zgodnie z szacunkami IHME, zawartymi w raporcie NFZ 2020, w latach 1990–2017 obserwowano stały wzrostowy trend liczby osób chorych na padaczkę, gdzie w 2017 r. schorzenie to dotyczyło łącznie 171,2 tys. osób.



G40 – Padaczka; G41 – Stan padaczkowy; Z82.0 – Obciążenie rodzinne padaczką i innymi chorobami układu nerwowego

**Rysunek 3. Liczba osób chorych na padaczkę (G40, G41, Z82.0 wg ICD-10) w Polsce (1990-2017) jako odsetek ludności (lewy wykres) i w wartościach bezwzględnych (prawy wykres) wg płci [opracowanie własne NFZ 2020 na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)]**

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 informacjami podanymi w raporcie NFZ z 2020 roku, w Polsce w 2019 roku udzielono świadczenia 301 tys. pacjentom z rozpoznaniem padaczki lub stanu padaczkowego. 161,5 tys. osób skorzystało pomocy lekarzy specjalistów. 83 osoby miały zabieg wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu. Według tych danych od 2014 roku obserwuje się spadkowy trend w liczbie pacjentów z rozpoznaną padaczką (rysunek 4). Trend ten potwierdzają również aktualniejsze dane, opublikowane w marcu bieżącego roku w raporcie eZDROWIE 2022, według którego 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). 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 eZDROWIE 2022, spośród pacjentów wykupujących w 2019 r. LPP, 51% (338,1 tys. pacjentów) miało choć raz rozpoznanie padaczki lub stanu padaczkowego.



Rysunek 4. Liczba świadczeń (linia) oraz liczba pacjentów (słupki), którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym padaczki lub stanu padaczkowego (w tys.) (2014-2019) [NFZ 2020]

Źródło: eZDROWIE 2022; Fiest 2017; Sánchez 2016; NFZ 2020

#### Populacja pediatryczna

Aktualnie padaczka występuje u ok. 0,5% populacji dzieci i młodzieży, a u ok. 3% dzieci chorych na padaczkę obserwuje się stany padaczkowe, czasem jako pierwszą manifestację choroby. U około 30% przypadków pierwszy napad występuje do 4 roku życia, w ok. 50% – do 11 roku życia, w 70% – do 14 r. ż., i w ok. 80% – do 20 r. ż. Około 5% dzieci prawdopodobnie doświadczy w przeciągu swojego życia jednego napadu drgawek uogólnionych. 16-38% populacji pacjentów pediatrycznych doświadczających stanów padaczkowych, ma zdiagnozowaną padaczkę.

Zapadalność na stan padaczkowy waha się od 9,9 do 41 przypadków na 100 000 osób rocznie.

Drgawki noworodkowe dotyczą szacunkowo 1-5 przypadków, przypadających na 1000 żywych urodzeń. Zdecydowanie częściej, bo 50-130/1 000 żywych urodzeń występują u wcześniaków. 85% z nich przyjmuje postać ostrych drgawek objawowych i wykazuje tendencję w kierunku samoograniczenia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie ekonomicznej Lee 2014, dane pochodzące z regionów europejskich (Szkocja, Walia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Włochy i Szwajcaria) dotyczące dzieci (w wieku od 6 miesiąca do 18 roku życia), wskazują, iż napady drgawkowe występują ze częstością 0,32-1,26/miesiąc.

Źródło: AWA Buccolam<sup>1</sup>

#### Rokowanie

##### Populacja dorosłych

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.

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

<sup>1</sup> AWA Buccolam, nr BIP AOTMiT: 4/2022; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 27.05.2022 r.]

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.

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.

Źródło: Szczeklik 2021; Beghi 2015; Halczuk 2013; Lhatoo 2005;

### Populacja pediatryczna

Ocenia się ogólnie, że padaczka ujawnia się u 16-56% dzieci z drgawkami noworodkowymi w wywiadzie. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki jest lekooporność DN. Ryzyko rozwoju padaczki u dzieci, u których napady ustąpiły w ciągu 48 godzin i nie wymagały zastosowania więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych jest w zasadzie populacyjne. Zaburzenia stanu neurologicznego stwierdza się średnio u około połowy dzieci z DN. Ryzyko zgonów oceniane jest na 7% do 30%, w szczególności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie.

Z kolei w przypadku padaczki u 70% dzieci rokowanie jest dobre, u 25% występują trudności w jej leczeniu, a u 5% padaczka ma charakter lekooporny. Badania dotyczące śmiertelności ostrych napadów objawowych są rzadkie.

Jeśli po wprowadzeniu leczenia udaje się opanować występowanie napadów padaczkowych, zapis EEG normalizuje się, a dziecko rozwija się dobrze, można po 2–3 latach leczenia zastanowić się nad odstawieniem leków przeciwpadaczkowych. Wiadomo jednak, że u części pacjentów istnieje ryzyko nawrotu napadów. Dlatego decyzję o odstawieniu leków podejmuje się zawsze indywidualnie, nie wcześniej jednak niż po 2–3 letnim okresie wolnym od napadów. Według zaleceń Międzynarodowej Ligi Padaczkowej, o ustąpieniu padaczki mówimy w przypadku osób, u których występował zależny od wieku zespół padaczkowy, a które z upływem lat znalazły się poza grupą wiekową zagrożoną napadami, a także u osób chorych na padaczkę, które przez co najmniej 5 lat nie przyjmowały leków przeciwpadaczkowych i u których przez co najmniej 10 lat nie występowały napady padaczkowe.

Źródło: AWA Buccolam<sup>2</sup>

## 3.2. Liczebność populacji

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię od jednej ekspertki. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanej przez Agencję ekspertki klinicznej.

Tabela 1. Liczebność populacji według ankietowanych ekspertów klinicznych

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Barbara Błaszczuk, Specjalista Neurolog			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z padaczką lekooporną	„300-400tys chorych na padaczkę w Polsce, z tego 30% czyli ponad	„20-28 tys/rok, z tego 30% lekoopornych, czyli ok. 8400 rocznie”	„Ok. 1600/rok”	„NFZ 2019 Rejdak i wsp. Rekomendacje PTN leczenia padaczki Polski

<sup>2</sup> AWA Buccolam, nr BIP AOTMiT: 4/2022; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7636-4-2022-zlc> [dostęp: 27.05.2022 r.]

	100 tys. ma padaczkę lekooporną”			Przeegl Neuroł 2020;16(3):129-144”
<b>Pacjenci z padaczką lekooporną z napadami ogniskowymi</b>	„Ok. 80% padaczki lekoopornej stanowi padaczka z napadami ogniskowymi”	-	-	-

### 3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Z otrzymanych pismem PLD.45340.1281.2022.1.SG danych MZ wynika, że w okresie 2021 – 04.2022 łączna liczebność populacji (liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach) wyniosła 9 osób, z kolei wydaną zgodę na refundację we wskazaniu padaczka otrzymało 8 osób. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego raportu.

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Fycompa jest zarejestrowany przez EMA i dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanym produkcie leczniczym z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Tabela 2. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Fycompa]

<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Eisai GmbH																																				
<b>Postać farmaceutyczna i droga podania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fycompa 2 mg tabletki powlekane</li> <li>Fycompa 4 mg tabletki powlekane</li> <li>Fycompa 6 mg tabletki powlekane</li> <li>Fycompa 8 mg tabletki powlekane</li> <li>Fycompa 10 mg tabletki powlekane</li> <li>Fycompa 12 mg tabletki powlekane</li> <li>Fycompa 0,5 mg/ml zawiesina doustna</li> </ul>																																				
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Fycompa (perampanel) jest wskazany w leczeniu wspomagającym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez napadów wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 4 lat;</li> <li>pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku od 7 lat z idiopatyczną uogólnioną padaczką.</li> </ul>																																				
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Tabela 3. Dawkowanie</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Osoby dorosłe/młodzież (w wieku od 12 lat)</th> <th colspan="3">Dzieci (4–11 lat) o masie ciała:</th> </tr> <tr> <th>≥ 30 kg</th> <th>Od 20 do &lt; 30 kg</th> <th>&lt; 20 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Zalecana dawka początkowa</b></td> <td>2 mg/dobę</td> <td>2 mg/dobę</td> <td>1 mg/dobę</td> <td>1 mg/dobę</td> </tr> <tr> <td><b>(Stopniowe) dostosowywanie dawki</b></td> <td>2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> <td>2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> <td>1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> <td>1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> </tr> <tr> <td><b>Zalecana dawka podtrzymująca</b></td> <td>4–8 mg/dobę</td> <td>4–8 mg/dobę</td> <td>4–6 mg/dobę</td> <td>2–4 mg/dobę</td> </tr> <tr> <td><b>(Stopniowe) dostosowywanie dawki</b></td> <td>2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> <td>2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> <td>1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> <td>0,5 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)</td> </tr> <tr> <td><b>Zalecana dawka maksymalna</b></td> <td>12 mg/dobę</td> <td>12 mg/dobę</td> <td>8 mg/dobę</td> <td>6 mg/dobę</td> </tr> </tbody> </table>					Osoby dorosłe/młodzież (w wieku od 12 lat)	Dzieci (4–11 lat) o masie ciała:			≥ 30 kg	Od 20 do < 30 kg	< 20 kg	<b>Zalecana dawka początkowa</b>	2 mg/dobę	2 mg/dobę	1 mg/dobę	1 mg/dobę	<b>(Stopniowe) dostosowywanie dawki</b>	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	<b>Zalecana dawka podtrzymująca</b>	4–8 mg/dobę	4–8 mg/dobę	4–6 mg/dobę	2–4 mg/dobę	<b>(Stopniowe) dostosowywanie dawki</b>	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	0,5 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	<b>Zalecana dawka maksymalna</b>	12 mg/dobę	12 mg/dobę	8 mg/dobę	6 mg/dobę
	Osoby dorosłe/młodzież (w wieku od 12 lat)	Dzieci (4–11 lat) o masie ciała:																																			
		≥ 30 kg	Od 20 do < 30 kg	< 20 kg																																	
<b>Zalecana dawka początkowa</b>	2 mg/dobę	2 mg/dobę	1 mg/dobę	1 mg/dobę																																	
<b>(Stopniowe) dostosowywanie dawki</b>	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)																																	
<b>Zalecana dawka podtrzymująca</b>	4–8 mg/dobę	4–8 mg/dobę	4–6 mg/dobę	2–4 mg/dobę																																	
<b>(Stopniowe) dostosowywanie dawki</b>	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	0,5 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)																																	
<b>Zalecana dawka maksymalna</b>	12 mg/dobę	12 mg/dobę	8 mg/dobę	6 mg/dobę																																	
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy) na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzebieżnym pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach <i>in vitro</i> perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach <i>in vitro</i> perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach <i>in vivo</i> perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.</p>																																				

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fycompa-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 19.07.2022]

## **4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Produkt Fycompa nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednej ekspertki klinicznej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertki klinicznej**

Ekspertka kliniczna	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
Prof. dr hab. n. med. Barbara Błaszczyk Specjalista Neurolog	„lewetyracetam”	„ <i>Krakow et al. Neurology 2001;56(12):1772-4</i> ”
	„brywaracetam”	“1/ <i>Ben-Menachem et al. Epilepsy Res 2021;170:106526</i> 2/ <i>Toledo et al. Epilepsia 2016;57(7):1139-51</i> 3/ <i>Bresnahan et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022(3)</i> ”
	„lakoamid”	“1/ <i>Rosenfeld et al. Epilepsy Behav. 2014;41:164-70.</i> 2/ <i>Rosenow et al. Acta Neurol Scand 2016;133(2):136-44</i> ”
	„perampanel”	„1/ <i>Krauss et al. Epilepsia 2018;59(4):866-76</i> 2/ <i>Rektor et al. Epilepsia 2020;61(7):1491-502</i> ”
	„eslikarbazepina”	„ <i>Sperling et al. Epilepsia 2015;56:244-53</i> ”
	„topiramet”	“ <i>Steinhoff BJ.et al. Epilepsy &amp; Behav</i> OR=118 (2021) 107939”
„Powyższe terapie nie są najtańsze, jak również nie są najskuteczniejsze. Wciąż poszukujemy nowych skuteczniejszych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu szczególnie padaczki lekoopornej. W porównaniu do powyższych terapii stosowanie perampanelu u chorych z ogniskową padaczką lekooporną w badaniach długoterminowych, jak również doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazują dużą skuteczność [Potschka H, Trinka E. <i>Epilepsia. 2019;60(S1):22–36</i> ]”.		

W formularzu opinii Agencja zadała dodatkowe pytania precyzujące, które zestawiono, wraz z odpowiedziami ankietowanej ekspertki klinicznej, w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Opinia ekspertki odnosząca się do problemów i rozwiązań związanych z opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu**

Zadane pytania	Prof. dr hab. n. med. Barbara Błaszczyk, Specjalista Neurolog
Proszę wskazać jakie będzie miejsce ocenianego leku w ścieżce terapeutycznej?	„Perampanel (Fycopma) jest wskazany w leczeniu wspomagającym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez napadów wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 4 lat;</li> <li>• pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku od 7 lat z idiopatyczną uogólnioną padaczką”.</li> </ul>
Proszę oszacować częstość napadów padaczkowych w miesiącu w analizowanej populacji	„Ki ka do kilkunastu na miesiąc”.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu?	„Brak uwolnienia od napadów w padaczce ogniskowej lekoopornej. Występuje ona dość często w populacji ludzi starszych. Nieskuteczna kontrola padaczki może skutkować: zwiększoną śmiertelnością z powodu stanu padaczkowego, zespołu SUDEP (naglej niespodziewanej śmierci związanej z padaczką), urazami, wypadkami, czy próbami samobójczymi, czy też dokonanymi samobójstwami. Skutkuje to również pogorszeniem jakości życia pacjentów, a także ich rodzin, zwiększonymi kosztami terapii, potencjalnego leczenia szpitalnego”.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„a/ Głównym problemem w opiece nad pacjentami z padaczką lekooporną w Polsce jest dostęp do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych finansowanych ze środków publicznych. Ponieważ leczenie tych pacjentów wymaga indywidualizacji terapii konieczny jest szeroki dostęp do właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, by zwiększyć jego szanse na zmniejszenie częstości napadów, a nawet uwolnienie od nich i poprawę jakości życia b/ ograniczony dostęp do lekarzy neurologów mających duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną c/ brak ośrodków referencyjnych konsultujących pacjentów z padaczką lekooporną będących niejednokrotnie wyzwaniem dla lekarza”.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	„Stosowanie terapii perampanelem przez lekarzy mniej doświadczonych w leczeniu padaczki lekoopornej. Może to skutkować niewłaściwym włączeniem leku, czy u niewłaściwego pacjenta”.

Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		„Zbyt częste włączanie leku przez niedoświadczonych lekarzy.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		„a/ Pacjenci z lekooporną padaczką, w tym grupa chorych starszych zdecydowanie trudniejszych do prowadzenia b/ Grupy chorych z padaczką z niedostatecznie sklasyfikowanymi napadami czy zespołami padaczkowymi- perampanel jest lekiem o szerokim spektrum działania”.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?		„Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje idiosynkratyczne po innych lekach przeciwpadaczkowych takich jak karbamazepina, okskarbazepina, czy lamotrygina. Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkiej skórnej reakcji alergicznej takiej jak DRESS czy zespół Stevens-Johnsona, które przy powolnym zwiększaniu dawki są rzadkie. Również chorzy z reakcjami depresyjnymi, lękiem i agresją wymagają uważnej obserwacji przy koniecznym powolnym zwiększaniu dawki, ze względu na możliwość tego typu reakcji u niektórych chorych”.
Inne uwagi		„Możliwość stosowania perampanelu (Fycompa) może zwiększyć nadzieję na lepsze życie chorych na tą ciężką postać padaczki”.
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	„1. Procentowe zmniejszenie częstości napadów padaczkowych względem wartości wyjściowych 2. Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych 3. Poprawa jakości życia chorych 4. Profil bezpieczeństwa”.
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	„Odsetek pacjentów ze zdefiniowaną redukcją częstości napadów padaczkowych $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych”.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, <https://ptneuro.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE, <http://www.epilepsy.org.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Academy of Neurology (EAN, <https://www.ean.org/>);
- światowe:
  - International League Against Epilepsy (ILAE, <https://www.ilae.org/>);
  - World Health Organization (WHO, <https://www.who.int/mentalhealth/mhgap/evidence/epilepsy/en/>);
- inne:
  - Turning Research into Practice (TRIP, <https://www.tripdatabase.com/>);
  - American Epilepsy Society (AES, <https://www.aesnet.org/>);
  - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP, <https://cpnp.org/>);
  - American Academy of Neurology (AAN, <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/guidelines/>);
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cg>);
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <https://www.sign.ac.uk/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.06.2022 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *epilepsy, seizure(s), guidelines, recommendation, consensus*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>PTN 2020</b> <b>(Polskie</b> <b>Towarzystwo</b> <b>Neurologiczne)</b> <i>Polska</i></p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych, w tym terapia padaczki lekoopornej.</b></p> <p>Sekcja Padaczki PTN opracowała zalecenia na podstawie dostępnych danych naukowych oraz uwarunkowań refundacyjnych obowiązujących w Polsce na rok 2020. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne leki rekomendowane w poszczególnych typach napadów padaczkowych. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji LPP leczenie chorych rozpoczyna się od leków I linii, do których należą: CBZ, LTG, VPA, LEV, etosuksymid (ETM), OXC. Należy oczywiście przy doborze leków zawsze brać pod uwagę typ napadów, wiek pacjenta oraz charakterystykę produktu leczniczego (ChPL). Sekcja Padaczki PTN rekomenduje włączenie do grupy leków <b><u>I linii lakozamidu, gabapentyny, topiramatu i zonisamidu</u></b> zgodnie z ich charakterystyką kliniczną i farmakologiczną oraz w wybranych typach napadów padaczkowych. Wskazane jest, aby pamiętać, że nie zawsze ChPL jest zgodna z zasadami refundacji, jednakże Sekcja Padaczki PTN rekomenduje, aby w grupie leków I linii uwzględnić wszystkie, które mają rejestrację w mono terapii. Brak pozytywnego efektu terapii dwoma lekami o różnych mechanizmach działania jest podstawą do włączenia leku z grupy terapii opcjonalnej, przeważnie w politerapii. <b><u>Do leków z grupy terapii dodanej zalicza się benzodiazepiny (klonazepam, klobazam), prymidon, wigabatryna, fenobarbital, rufinamid i perampanel</u></b> (dwa ostatnie są dostępne w ramach importu docelowego). Do leków stosowanych w terapii dodanej (terapia opcjonalna), które w ostatnich latach uzyskały refundację, należy <b><u>brywaracetam</u></b> (refundowany w Polsce w terapii dodanej u chorych &gt; 16. rż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 2 próbach terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych &lt; 16. rż. z padaczką ogniskową i brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po ≥ 3 próbach terapii dodanej). W sytuacji gdy dwie kolejne próby politerapii z wykorzystaniem leków I linii i/lub terapii opcjonalnej nie dają oczekiwanego efektu terapeutycznego, można rozważyć politerapię, która powinna się opierać na stosowaniu maksymalnie trzech leków (możliwe są wyjątki w szczególnie ciężkich zespołach padaczkowych). W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego. W przypadkach padaczki wieloogniskowej lub jeśli nie udało się ustalić ogniska padaczkorodnego, stosuje się metody alternatywne, takie jak stymulacja nerwu błędnego czy też głęboka stymulacja mózgu.</p>

	Typ napadów padaczkowych	Leki I linii	Terapia opcjonalna
	Uogólnione toniczno-kloniczne	Fenytoina Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian Karbamazepina <sup>a</sup> Okskarbazepina <sup>a</sup>	Fenobarbital Klobazam Klonazepam Prymidon
	Nieświadomości	Etosuksymid Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Klonazepam Klobazam
	Miokloniczne	Lewetiracetam* Walproinian Topiramát	Klonazepam Klobazam Piracetam
	Toniczne lub atoniczne	Lamotrygina Lewetiracetam Topiramát Walproinian	Rufinamid**
	Ogniskowe	Fenytoina Karbamazepina Lamotrygina Lewetiracetam Okskarbazepina Walproinian Gabapentyna Topiramát Lakozamid Zonisamid**	Brywaracetam <sup>b</sup> Fenobarbital Klobazam Primidon Pregabalina Tiagabina Wigabatryna <sup>c</sup>
	<p><sup>a</sup>Nie podawać w przypadku współistnienia napadów nieświadomości i mioklonicznych; <sup>b</sup>refundacja w terapii dodanej u chorych &gt; 16. r. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancja leczenia po zastosowaniu ≥ 2 prób terapii dodanej, dodatkowo w terapii dodanej u chorych &lt; 16. r. z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancja leczenia po zastosowaniu ≥ 3 prób terapii dodanej; <sup>c</sup>konieczne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka; <sup>*</sup>w ChPL dopuszcza się stosowanie lewetiracetamu w terapii dodanej; <sup>**</sup>leki, które nie są refundowane w Polsce w tym wskazaniu lub są dostępne tylko w ramach importu docelowego</p>		
	<p><b>Rysunek 5. Rekomendacje Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z uwzględnieniem charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz systemu refundacji w Polsce. Kolejność leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym, wybór zależy od doświadczenia lekarza oraz indywidualnego profilu pacjenta</b></p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>		
<p><b>PTE 2019</b> <b>(aktualizacja z 2014 roku)</b> <b>(Polskie Towarzystwo Epileptologii)</b> <i>Polska</i></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych.</b></p> <p>Mono terapia odnosi się do LPP I rzutu, który jest zwykle stosowany w terapii jako pierwszy. Jeśli wybrany lek nie przynosi spodziewanego korzystnego skutku (brak skuteczności i/lub objawy niepożądane), można zastosować inny lek z tej kategorii (I rzutu,) wówczas tę terapię określamy jako mono terapię alternatywną. Zależnie od sytuacji klinicznej dopuszcza się stosowanie kolejnych mono terapii alternatywnych lekami I rzutu lub zastosowanie terapii dodanej. Terapia dodana jest opcją terapeutyczną, w której do leków I rzutu dodaje się inny lek z I lub II i III rzutu. Lek III rzutu można zastosować, gdy dotychczasowa terapia dodana z zastosowaniem leków I i II rzutu jest nieskuteczna. Przed podaniem leków III rzutu dobrze jest zasięgnąć opinii z ośrodka specjalizującego się w leczeniu padaczki w celu zweryfikowania diagnozy, zastosowania innego połączenia LPP lub rozważenia innych metod leczenia poza farmakologicznego, w tym leczenia neurochirurgicznego.</p> <p>LPP zostały podzielone na trzy grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki I rzutu – zalecane do stosowania w mono terapii lub mono terapii alternatywnej,</li> <li>• leki II rzutu – zalecane w terapii skojarzonej,</li> <li>• 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.</li> </ul>		

Rodzaj napadu	Monoterapia/monoterapia alternatywna Leki I rzutu	Terapia dodana Leki II rzutu	Terapia dodana Leki III rzutu
Napady ogniskowe (Napady z ogniskowym początkiem)	CBZ, GBP, LEV, LTG, OXC, VPA*	CBZ, GBP, LCM, LEV, LTG, PGB, OXC, TPM, VPA*	BRI, ESL, PB, PHT, PER, RFN, TGB, VGB, ZNS,
Pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe toniczno-kloniczne)	LEV, LTG, VPA**, do rozważenia: CBZ i OXC	CLB, LEV, LTG, TPM, VPA**, ZNS	
Napady miokloniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe miokloniczne) ***	VPA** Do rozważenia: LEV, LTG	LEV, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, ZNS, piracetam (W zespole Dravet do rozważenia CBD i STR)
Napady atoniczne i/lub toniczne (Napady z uogólnionym początkiem ruchowe atoniczne i/lub toniczne)***	VPA**	LTG Do rozważenia TPM	RFN (w zespole Lennox-Gastaut do rozważenia CBD)
Napady nieświadomości (Napady z uogólnionym początkiem bez manifestacji ruchowej) ***	ESM, VPA** Do rozważenia: LTG	ESM, LTG, TPM, VPA**	CLB, CLN, LEV, ZNS

\* Przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym.  
\*\* Nie należy stosować u, kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne leki są nieskuteczne lub nie są tolerowane.  
\*\*\* Nie należy stosować CBZ, OXC, GBP, PHT, PGB, VGB, TGB.  
W nawiasie podano rodzaj napadu wg nowej klasyfikacji (Fisher i wsp., 2017b).  
Nie wszystkie zalecane leki są refundowane – aktualne informacje podawane są do publicznej wiadomości w komunikatach Ministerstwa Zdrowia.  
Leki przeciwpadaczkowe (LPP) w poszczególnych rubrykach przedstawiono w kolejności alfabetycznej. BRI – brywaracetam, CBD – kannabidiol, CLB – klobazam, CLN – klonazepam, CBZ – karbamazepina, ESM – etosuksymid, ESL – eslikarbazepina, GBP – gabapentyna, LCM – lakosamid, LTG – lamotrygina, LEV – lewetyracetam, OXC – okskarbazepina, PB – fenobarbital, PER – perampanel, PGB – pregabalina, PHT – fenytoina, RFN – rufinamid, TGB – tiagabina, TPM – topiramata, STR – stiripentol, VGB – wigabatryna, VPA – walproinian, ZNS – zonisamid

**Rysunek 6. Zalecenia PTE wyboru leków przeciwpadaczkowych (LPP) w mono terapii i terapii dodanej zależnie od rodzaju napadów u dorosłych z padaczką**

W napadach o ogniskowym początku, wytyczne PTE 2019, zalecają rozpoczęcie terapii jednym z wymienionych **leków (I rzutu): karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetamem, okskarbazepina, 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 – **mono terapia 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**.

*Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono*

NICE 2021  
(aktualizacja z 2021 roku)  
(The National Institute for Health and Care Excellence)  
Wielka Brytania

#### Padaczka u dzieci, młodzieży i dorosłych

##### Napady ogniskowe z ewolucją lub bez ewolucji w obustronne napady toniczno-kloniczne napady toniczno-kloniczne

- Mono terapia:
  - **Lamotrygina lub lewetyracetam** jako mono terapia w I linii u osób z napadami ogniskowymi. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć drugą z tych opcji;
  - Przy nieskuteczności mono terapii pierwszego rzutu u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji mono terapii drugiego rzutu: **karbamazepina, okskarbazepina, zonisamid**. Jeśli pierwszy wybór jest nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje mono terapii drugiego rzutu;
  - Jeśli wypróbowane terapie w ramach mono terapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć **lakozamid** jako mono terapię trzeciego rzutu;
- Terapia „add-on”:
  - Jeśli mono terapia jest nieskuteczna u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” pierwszego rzutu: **karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramata, zonisamid**. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje terapii „add-on”;
  - Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające pierwszego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia „add-on” drugiego rzutu: **brywaracetam, cenobamat, octan eslikarbazepiny, perampanel, pregabalina, walproinian sodu** – ten ostatni z wyjątkiem kobiet i dziewcząt. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, rozważ inne opcje leczenia „add-on” drugiej linii;
  - Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne u osób z napadami ogniskowymi, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: **fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna**. Jeśli pierwszy wybór nie powiedzie się, należy rozważyć inne opcje leczenia „add-on” trzeciej linii.

	<p><b>Dieta ketogeniczną</b> należy rozważyć u dzieci i młodzieży w <u>padaczce lekoopornej</u>, jeżeli napady nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub leki te są odpowiednie</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p><b>Konsensus ekspertów Belgia 2020</b> (Belgia)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą leczenia padaczki u dorosłych i dzieci.</u></p> <p>W przypadku padaczki odpornej na leczenie zaleca się terapię dodaną.</p> <p>Wymieniane leki to: lamotrygina, topiramát (≥ 2 lat), brywaracetam, lakozamid (≥ 4 lat), karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina (≥ 6 lat), perampanel, tiagabina (≥ 12 lat), pregabalina (≥ 18 lat), lewetyracetam (≥ 1 mies.).</p> <p>Wśród nowych leków (w szczególności brywaracetam, gabapentyna, lakozamid i lewetyracetam) ma mniejszą skłonność do interakcji, ponieważ nie indukują ani nie hamują enzymów wątrobowych.</p> <p>Wytyczne wskazują, że <b>dieta ketogeniczna</b> jest istotną opcją leczenia u dzieci oraz dorosłych z <u>padaczką oporną na leczenie</u>. Powinna być oferowana nie jako ostatnia opcja leczenia, ale wcześniej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie przedstawiono</i></p>
<p><b>SIGN 2021</b> (Szkocja)</p>	<p><b>Postępowanie w padaczce u dzieci i młodzieży</b></p> <p>Padaczka ogniskowa – leczenie po I linii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramát lub zonisamid (&gt; 6 lat) można rozważyć jako terapie wspomagające u dzieci i młodzieży z padaczką ogniskową, jeśli terapie pierwszego rzutu są nieskuteczne lub źle tolerowane [4,R].</li> <li>• Walproinianu sodu nie należy stosować u dziewcząt w wieku rozrodczym, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy i stosowane są środki zapobiegania ciąży (✓).</li> <li>• <b>Perampanel</b> można rozważyć jako terapię wspomagającą u młodzieży w wieku od 12 lat z padaczką ogniskową [1++, R].</li> </ul> <p>Metody niefarmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta ketogeniczna powinna być oferowana jako opcja leczenia u dzieci z padaczką lekooporną [1++, R]. Powinno się ją rozważyć u dzieci, u których nie powiodło się leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi. By ocenić skuteczność diety ketogenicznej, należy ją stosować przez co najmniej 3 miesiące.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>1++ wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>4 opinia eksperta</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna rekomendacja (R) – interwencję należy zastosować (ang. should be used), a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód LUB interwencji nie należy stosować, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej szkód niż korzyści;</i></p> <p><i>warunkowa rekomendacja (R) – interwencję należy rozważyć (ang. should be considered) do zastosowania, a twórcy wytycznych są przekonani, że dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód; wybór tej interwencji zależy od preferencji i lekarz powinien dokładnie przedyskutować te opcje leczenia z pacjentem;</i></p> <p><i>Dobra praktyka (✓)– rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</i></p>
<p><b>SIGN 2018</b> (aktualizacja z 2015 roku) (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Szkocja</p>	<p><b>Diagnostyka i leczenie padaczki u dorosłych</b></p> <p><b>Padaczka ogniskowa</b></p> <p>W padaczce ogniskowej <b>lamotrygina</b> jest równie skuteczna i lepiej tolerowana niż <b>karbamazepina, topiramát czy okskarbazepina</b>. Istnieją dowody z badań klinicznych dotyczące stosowania <b>zonisamidu i lewetyracetamu</b> w mono terapii. Lamotrygina może przynosić korzyści nastolatkom, młodym kobietom i osobom starszym, ponieważ jest dobrze tolerowana, ma korzystny profil poznawczy i behawioralny oraz nie prowadzi do przybierania na wadze. Preparaty o kontrolowanym uwalnianiu karbamazepiny mogą zmniejszać częstość występowania działań niepożądanych (poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji A).</p> <p><b>Lekooporna padaczka ogniskowa</b></p> <p>Wyniki opracowań wykazały, że <b>karbamazepina, eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramát i zonisamid</b> są skuteczne w leczeniu wspomagającym padaczki ogniskowej (1++). Dowody dotyczące leczenia <b>klobazamem</b> były ograniczone do jednego przeglądu systematycznego, w którym stwierdzono, że może to zmniejszyć częstość napadów. Ostateczny wybór będzie zależał od indywidualnych czynników pacjenta (1*). Problemy z tolerancją mogą ograniczać stosowanie <b>retygabiny i tiagabiny</b>, przy czym retygabina wymaga starannego monitorowania w celu oceny zmian skórnych i siatkówki (4). Chociaż barbiturany mogą być opłacalnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ich skłonność do interakcji, słaba tolerancja i napady odstawienia sprawiają, że powinny być one stosowane wyłącznie w specjalistycznej klinice padaczki (4). Pacjenci leczeni <b>wigabatryną</b> powinni być poddani szczegółowemu i starannemu monitorowaniu przez okulistów ze względu na ryzyko wystąpienia koncentrycznych ubytków pola widzenia. Lekooporna padaczka ogniskowa związana z niektórymi pierwotnymi schorzeniami (na przykład guzami śródczaszkowymi lub paranowotworowym limbicznym zapaleniem mózgu) może wymagać wielodyscyplinarnego postępowania (siła rekomendacji A).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p>

	<p>1<sup>++</sup> – Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego;</p> <p>1<sup>+</sup> – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku stroniczości;</p> <p>1 – Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego;</p> <p>2<sup>++</sup> – Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłek lub stroniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2<sup>+</sup> – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomyłek lub stroniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2 – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe obciążone wysokim ryzykiem pomieszczenia lub stroniczości i znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;</p> <p>3 – Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków;</p> <p>4 – Opinie ekspertów;</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1<sup>++</sup> i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych jako 1<sup>+</sup>, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników;</p> <p>B – Zbiór dowodów, w tym badania ocenione na 2<sup>++</sup>, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1<sup>++</sup> lub 1<sup>+</sup>;</p> <p>C – Zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2<sup>+</sup>, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2<sup>++</sup>;</p> <p>D – Poziom dowodowy 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2<sup>+</sup>;</p>																		
<p><b>AAN/AES 2018</b> (aktualizacja z 2004 roku) (The American Academy of Neurology, The American Epilepsy Society) Stany Zjednoczone</p>	<p><b>Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych I: Leczenie padaczki nowo zdiagnozowanej</b></p> <p><b>Lamotrygina</b> (LTG) należy (poziom B) i <b>lewetyracetam</b> (LEV) i <b>zonisamid</b> (ZNS) należy rozważyć (poziom C) w celu zmniejszenia częstości napadów u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową. LTG należy (poziom B) i <b>gabapentyna</b> (GBP) można rozważyć (poziom C) w celu zmniejszenia częstości napadów u pacjentów w wieku ≥60 lat z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową. Żadne wysokiej jakości badania nie sugerują, że <b>klobazam, eslikarbazepina, ezogabina, felbamat, GBP, lakozamid, LEV, LTG, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamid, tiagabina, topiramata, wigabatryna lub ZNS</b> są skuteczne w leczeniu padaczki nowo zdiagnozowanej, ponieważ nie istnieją wysokiej jakości badania u dorosłych dla tych leków.</p> <p><b>Skuteczność i tolerancja nowych leków przeciwpadaczkowych II: Padaczka oporna na leczenie</b></p> <p>Jako skuteczne w zmniejszaniu częstości napadów (poziom A) ustalono, że: <b>pregabalina i perampanel</b> o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu padaczki ogniskowej lekoopornej u dorosłych (TRAFE, ang. treatment-resistant adult focal epilepsy) oraz <b>wigabatryna</b> (również w TRAFE, ale jako leczenie w dalszych liniach, nie pierwszego rzutu). W celu zmniejszenia częstości napadów (poziom B) należy rozważyć następujące substancje: <b>lakozamid, eslikarbazepina i topiramata</b> o przedłużonym uwalnianiu w przypadku TRAFE; czy <b>lamotrygina</b> o natychmiastowym i o przedłużonym uwalnianiu w padaczce uogólnionej z lekoopornymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (GTC) u dorosłych (poziom C). Wybór LPP zależy od rodzaju napadu/zespołu, wieku pacjenta, stosowanych jednocześnie leków oraz tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności LPP.</p> <p><b>Tabela 7. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych</b></p> <table border="1" data-bbox="363 1308 1439 1989"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie A</b></td> </tr> <tr> <td>Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy</td> <td>Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie B</b></td> </tr> <tr> <td>Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III</td> <td>Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie C</b></td> </tr> <tr> <td>Co najmniej dwa spójne badania klasy III</td> <td>Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>Ocena na poziomie U</b></td> </tr> <tr> <td>Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C</td> <td>Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Siła rekomendacji	<b>Ocena na poziomie A</b>		Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić	<b>Ocena na poziomie B</b>		Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę	<b>Ocena na poziomie C</b>		Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę	<b>Ocena na poziomie U</b>		Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak
Poziom dowodów	Siła rekomendacji																		
<b>Ocena na poziomie A</b>																			
Jedno lub więcej badań I klasy lub dwa lub więcej spójne badania II klasy	Wniosek: uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Powinno być zrobione lub nie powinno się robić																		
<b>Ocena na poziomie B</b>																			
Jedno lub więcej badanie klasy II lub trzy lub więcej spójne badania klasy III	Wniosek: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: powinny być brane pod uwagę lub nie powinny być brane pod uwagę																		
<b>Ocena na poziomie C</b>																			
Co najmniej dwa spójne badania klasy III	Wniosek: ewentualnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe dla danego stanu w określonej populacji Rekomendacja: Mogą być brane pod uwagę lub nie mogą być brane pod uwagę																		
<b>Ocena na poziomie U</b>																			
Brak badań spełniających wymagania poziomu A, B lub C	Wniosek: dane nieodpowiednie lub niewystarczające. Przy obecnym stanie wiedzy leczenie jest nieudowodnione Rekomendacja: brak																		

<p><b>ILAE 2013</b> <b>(aktualizacja z 2006 roku)</b> <i>(The International League Against Epilepsy)</i> Ogólnoświatowe</p>	<p><b>Zaktualizowany przegląd danych naukowych dotyczący skuteczności leków przeciwpadaczkowych jako początkowej mono terapii napadów i zespołów padaczkowych</b></p> <p><b>Dorośli z częściowymi napadami padaczkowymi</b></p> <p>Na podstawie odnalezionych dowód stwierdza się, że skutecznymi lekami stosowanymi w mono terapii u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanymi lub nieleczonymi napadami częściowymi mogą okazać się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBZ (karbamazepina), LEV (lewetyracetam), PHT (fenytoina) i ZNS (zonisamid), poziom A;</li> <li>• VPA (walproinian), poziom B;</li> <li>• GBP (gabapentyna), LTG (lamotrygina), OXC (okskarbazepina), PB (fenobarbital), TPM (topiramam) i VGB (wigabatryna), poziom C;</li> <li>• CZP (klonazepam) i PRM (prymidon), poziom D.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A – ≥ 1 badania klasy I lub metaanaliza spełniająca kryteria klasy I lub ≥ 2 badania klasy II;</i></p> <p><i>B – 1 badanie lub metaanaliza klasy II spełniająca kryteria klasy II</i></p> <p><i>C – ≥ 2 badania klasy III z podwójnie ślełą próbą lub metodą otwartej próby;</i></p> <p><i>D – 1 badanie klasy III z podwójnie ślełą próbą lub badaniem otwartym lub ≥ 1 badanie kliniczne klasy IV lub dane z raportów komisji ekspertów, opinie doświadczonych klinicystów;</i></p> <p><i>E – brak bezpośrednio stosowanych dowodów klinicznych, na których można by oprzeć zalecenia.</i></p>
---	--

Krajowe wytyczne PTN 2020 dzielą LPP na dwie grupy, tj. leki I linii, od których powinno się rozpocząć farmakoterapię przeciwdrgawkową oraz leki opcjonalne. Wśród leków I linii w terapii padaczki z napadami ogniskowymi znajdują się substancje, które posiadają wskazanie rejestracyjne w mono terapii. Należą do nich: **fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian, gabapentyna, topiramam, 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.

Według odnalezionych drugich krajowych wytycznych PTE 2019 w napadach padaczkowych o ogniskowym początku, zaleca się rozpoczęcie terapii jednym z 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. W przypadku, gdy takie postępowanie nie przyniesie odpowiedniego efektu zdrowotnego wytyczne zalecają przejście na terapię skojarzoną z wykorzystaniem leków II rzutu: **karbamazepiną, lamotryginą, lewetyracetamem, okskarbazepiną, walproinianem, gabapentyną, lakozamidem, pregabalina i topiramatem**. W przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji terapii dodanej można rozważyć terapię z wykorzystaniem innych leków II rzutu lub leków z grupy III rzutu: **fenytoinę, brywaracetam, fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę, zonisamid, eslikarbazepinę, rufinamid i perampanel**.

W brytyjskich wytycznych NICE 2021 jako leki I rzutu, od których powinno się rozpocząć terapię, wymienione zostały **lamotrygina lub lewetyracetam**, a jako leki alternatywne: **karbamazepina, okskarbazepina i zonisamid**. Jeśli wypróbowane terapie w ramach mono terapii drugiego rzutu okażą się nieskuteczne należy rozważyć **lakozamid**. W terapii skojarzonej („add-on”) wytyczne NICE 2021 rekomendują w pierwszej kolejności stosowanie kombinacji lekowych spośród wymienionych: **karbamazepina, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramam, zonisamid**. W przypadku gdy pomimo zastosowania leczenia skojarzonego u pacjenta wciąż nie udaje się osiągnąć kontroli napadów padaczkowych, zaleca się wprowadzenie dodatkowego leczenia „add-on” w postaci: **brywaracetamu, cenobamatu, octanu eslikarbazepiny, perampanelu, pregabaliny, czy walproinian sodu**. Jeśli wypróbowane leczenie uzupełniające drugiego rzutu jest nieskuteczne należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia dodatkowego trzeciego rzutu: **fenobarbital, fenytoina, tiagabina, wigabatryna**.

W dokumencie SIGN 2018 jako lek pierwszego wyboru jest wskazywana jest **lamotrygina**, zaś **karbamazepina, topiramam czy okskarbazepina** stanowią leki opcjonalne. Z kolei wykazano że **karbamazepina, eslikarbazepina, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, perampanel, pregabalina, topiramam i zonisamid** mogą być zastosowane w leczeniu wspomagającym lekoopornej padaczki ogniskowej.



Wytyczne amerykańskie, u chorych z nowo rozpoznaną padaczką ogniskową, rekomendują **lamotryginę, lewetyracetam i zonisamid**. Z kolei jako skuteczne terapie w przypadku padaczki lekoopornej zalecono **pregabalinę i perampanel oraz wigabatrynę**.

Wytyczne ILAE 2013 odnoszą się wyłącznie do początkowych etapów leczenia, w których wymienia się 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**.

Podsumowując, w odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż ze względu na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Z kolei do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, **perampanel**, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramata. Wśród metod nie farmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych).

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Fycompa we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi; przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 11 rekomendacji refundacyjnych dotyczących perampanelu: 3 pozytywne (CADTH 2013, CADTH 2018, SMC 2012/2019) oraz 8 negatywnych (SMC 2016/2019, HAS 2016, HAS 2021, HAS 2021, G-BA 2021, G-BA 2021, G-BA 2014, G-BA 2018). CADTH rekomenduje refundację perampanelu w populacjach pacjentów z napadami częściowymi oraz pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. W populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. z napadami częściowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia) refundacja rekomendowana jest przez SMC, oraz nie rekomendowana przez G-BA. W populacji pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi jest nie rekomendowana przez SMC, HAS, oraz G-BA. W populacji pacjentów w wieku 4-11 r.ż. z napadami ogniskowymi refundacja jest nie rekomendowana przez HAS oraz G-BA. W populacji pacjentów w wieku 7-11 r.ż. z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi jest nie rekomendowana przez HAS oraz G-BA.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne

Instytucja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CADTH 2013	Padaczka, napady częściowe	Canadian Drug Expert Committee <b>rekomenduje</b> refundację perampanelu jako terapii dodanej w leczeniu pierwotnie ogniskowych napadów padaczkowych u pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli padaczki konwencjonalną terapią którzy spełniają następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczeni aktualnie co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi;</li> <li>• Tańsze środki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne lub niewłaściwe.</li> </ul>
CADTH 2018	Padaczka, pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne	Canadian Drug Expert Committee <b>rekomenduje</b> refundację perampanelu jako terapii dodanej w leczeniu pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli padaczki konwencjonalną terapią którzy spełniają następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczeni aktualnie co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi;</li> <li>• Tańsze środki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne lub niewłaściwe.</li> </ul>
SMC 2012/2019	Padaczka, napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	SMC <b>rekomenduje</b> refundację perampanelu jako terapia dodana drugiej linii u pacjentów z opornymi napadami częściowymi.
SMC 2016/2019	Padaczka idiopatyczna, pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	SMC <b>nie rekomenduje</b> refundacji perampanelu jako terapii dodanej w leczeniu pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z idiopatyczną uogólnioną padaczką.
HAS 2016	Padaczka idiopatyczna, pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	<b>Nie stwierdzono</b> dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania perampanelu w porównaniu z komparatorami w leczeniu pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z idiopatyczną uogólnioną padaczką.

<b>HAS 2021</b>	Padaczka, napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 4 do 11 lat	<b>Nie stwierdzono</b> dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania w leczeniu częściowych napadów z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 4 do 11 lat.
<b>HAS 2021</b>	Padaczka idiopatyczna, pierwotnie uogólnione napady toczniczo-kloniczne u pacjentów w wieku 7 do 11 lat	<b>Nie stwierdzono</b> dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania w leczeniu pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku 7 do 11 lat z idiopatyczną uogólnioną padaczką.
<b>G-BA 2021</b>	Padaczka, napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 4 do 11 lat	<b>Nie wykazano</b> dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania perampanelu.
<b>G-BA 2021</b>	Padaczka idiopatyczna, pierwotnie uogólnione napady toczniczo-kloniczne u pacjentów w wieku 7 do 11 lat	<b>Nie wykazano</b> dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania perampanelu.
<b>G-BA 2014</b>	Padaczka, napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	<b>Nie wykazano</b> dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania perampanelu.
<b>G-BA 2018</b>	Padaczka idiopatyczna, pierwotnie uogólnione napady toczniczo-kloniczne u pacjentów w wieku 12 lat i starszych	<b>Nie wykazano</b> dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania perampanelu.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2021 – 2022 w ocenianym wskazaniu sprowadzane były także następujące produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego: *Belaquik, Carb Zero, Fruiti Vits, Keyo, Liquigen, MCT Oil, MCT Procal, Apydan, Bedica, Bediol, Bedrocan, Bedrolite, Buccolam, Depamide, Dipromal, Epidiolex, Inovelon, Kaliumbromid, Mexiletine, Orfiril long, Ospolot, Petinimid, Petnidan Saft, Syacthen depot, Taloxa, Zarontin, Zebinix, Zonegran*.

Według odnalezionych wytycznych, leczenie przeciwpadaczkowe powinno być zindywidualizowane. Podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki w populacji dorosłych i dzieci należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, perampanel, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramat. Wśród metod nie farmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych).

Jednakże zgodnie z opinią ekspercką prof. Barbary Błaszczuk dieta ketogenna i kannabinoidy stosuje się jako terapię wspomagającą i nie stanowią technologii alternatywnej dla perampanelu. Według otrzymanej opinii eksperckiej, do aktualnie stosowanych technologii medycznych (obok perampanelu) należą: lewetyracetam, brywaracetam, lakozamid, eslikarbazepina i topiramat.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2022 r. do leków finansowanych u pacjentów z padaczką lekooporną należą: wigabatryna, tiagabina, topiramat, gabapentyna, lakozamid i brywaracetam. Eslikarbazepina dostępna jest w ramach importu docelowego (produkt Zebinix).

Podsumowując, wyznaczenie technologii alternatywnych w tym przypadku jest utrudnione, gdyż leczenie padaczki jest dobierane indywidualne, według wieku pacjenta, dostępności produktów, profilu farmakologicznego czy historii leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty uznano, iż technologię alternatywną w ocenianych wskazaniach stanowią inne leki dostępne w ramach importu docelowego. Pozostałe leki wskazane przez eksperta są refundowane.

Ze względu na brak aktualnych danych na temat kosztów pozostałych leków dostępnych w ramach importu we wnioskowanym wskazaniu, poniżej przedstawiono dane za 2019 r. na podstawie raportu Agencji nr OT.4311.23.2020 (uwzględniono te produkty, które pokrywały się z listą wskazaną przez MZ dla niniejszego zlecenia).

**Tabela 9. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym innych produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach z 2019 r. (o ile nie wskazano inaczej, podano średnie ceny netto sprzedaży leku do apteki, zawierające marżę hurtową)**

Wskazanie	Produkt	Cena [PLN]
Padaczka lekooporna	Apydan (tabletki á 600 mg, opakowanie á 100 tabl.)	3 000,00
	Bedica (susz roślinny, opakowanie á 5 g)	216,70
	Bedrocan (susz roślinny, opakowanie á 5 g)	165,00 – 185,00
	Bedrolite (susz roślinny, opakowanie á 5 g)	171,64
	Betaquik (płyn, kartonik á 225 ml)	33,97 (cena brutto leku)
	Buccolam (roztwór do wstrzykiwania w jamie ustnej, ampułkostrzykawka á 7,5 mg/1,5 mg)	435,20
	Depamide (tabletki á 300 mg, opakowanie 30 tabletek)	29,27 – 32,54
	Fruiti Vits (proszek, saszetki á 6 g, opakowanie 30 saszetek)	524,58
	Inovelon (tabletki á 200 mg, opakowanie 50 tabletek)	289,40
	Inovelon (tabletki á 400 mg, opakowanie 50 tabletek)	646,64
	Keyo (pudding, kubeczek á 100 g, opakowanie 48 kubeczków)	1 403,25
	Liquigen (emulsja, butelka á 250 ml, opakowanie 4 butelki)	451,88
	MCT Oil (płyn, butelka á 500 ml)	57,49
	MCT Procal (proszek, saszetka á 16 g, opakowanie 30 saszetek)	274,95
	Ospolot (tabletki á 50 mg, opakowanie 200 tabletek)	325,18

Wskazanie	Produkt	Cena [PLN]
	Ospolot (tabletki á 200 mg, opakowanie 200 tabletek)	929,46
	Petinimid (syrop á 250 mg/5 ml, opakowanie 250 ml)	90,00
	Petnidan Saft (syrop á 250 mg/5 ml, opakowanie 250 ml)	140,65
	Taloxa (tabletki á 600 mg, opakowanie 100 tabletek)	1 469,80
	Zebinix (tabletki á 800 mg, opakowanie 30 tabletek)	1 054,64
	Synacthen Depot (1mg/ml)	22,79
	Synacthen (0,25 mg/ml)	39,02

Źródło: raport OT.4311.23.2020\_Synacthen<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Raport Synacthen, nr BIP AOTMiT: 287/2020, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7119-287-2020-zlc> [dostęp. 28.07.2022 r.]

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu Fycompa we wskazaniu: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.06.2022 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej populacji i interwencji. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja (P)</b>	Chorzy z padaczką oporną na leczenie oraz padaczką oporną na leczenie z napadami ogniskowymi	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja (I)</b>	Fycompa (substancja: perampanel)	Inna niż kryteriach włączenia.
<b>Komparator (C)</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe (O)</b>	Nie ograniczono	Nie ograniczono
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanalizy, przeglądy systematyczne,</li> <li>Randomizowane badania z grupą kontrolną;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artykuły pogładowe, opinie;</li> <li>Badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>Badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej;</li> <li>Opisy przypadków;</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w językach: angielskim, polskim	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia;</li> <li>Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i>, bądź liniach komórkowych;</li> <li>Publikacje w formie abstraktów;</li> </ul>

W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów najwyższej jakości (tj. przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz randomizowanych badań z grupą kontrolną). W przypadku ich braku dopuszczano dowody niższej jakości.

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

### 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono 3 badania:

- **Lattanzi 2022** – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, do którego włączano badania oceniające leki przeciwpadaczkowe trzeciej generacji (perampanel, lakozamid, brywaracetam, cenobamat oraz octan eslikarbazepiny) w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami ogniskowymi u dorosłych pacjentów. W przeglądzie uwzględniono główne badania rejestracyjne perampanelu (badanie 304, badanie 305, badanie 306 oraz badanie 335);
- **Badanie 332 (French 2015)** – randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III oceniające skuteczność perampanelu w leczeniu padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych pacjentów.

- **Badanie 311 (Fogarasi 2020)** – jednoramienne badanie open-label, oceniające skuteczność perampanelu w leczeniu padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz napadami ogniskowymi w populacji pacjentów od 4 do 12 r.ż.

W ramach przeglądu zidentyfikowano również dodatkowe metaanalizy przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami ogniskowymi, zostały one jednak wyłączone ze względu na brak porównania z aktywnym komparatorem lub nie uwzględnieniem wszystkich dostępnych dowodów dla perampanelu (badań 304, 305, 306 oraz 335).

## 9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Interwencja	Punkty końcowe
<p><b>Lattanzi 2022</b> Źródło finansowania: Brak</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą. Włączono 16 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BRV: n = 3;</li> <li>CNB: n = 1;</li> <li>ESL: n = 4;</li> <li>LCM: n = 4;</li> <li>PER: n = 4;</li> </ul> <p>Przeprowadzono metaanalizę sieciową metodą częstościową. Hierarchię interwencji ustalono z wykorzystaniem miary SUCRA</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badania, z grupą kontrolną, o układzie równoległym;</li> <li>Prowadzone w populacji dorosłych pacjentów z napadami częściowymi u których nie udało się uzyskać kontroli co najmniej jednym towarzyszącym ASM;</li> <li>Okres podtrzymania dawki co najmniej 12 tygodni;</li> </ul>	<p><u>Populacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo (PBO): n = 2246;</li> <li>Brywaracetam (BRV): n = 803;</li> <li>Cenobamat (CNB): n = 221;</li> <li>Octan eslikarbazepiny (ESL): n = 990;</li> <li>Lakozamid (LCM): n = 1104;</li> <li>Perampanel (PER): n = 1389;</li> </ul>	<p>Leki przeciwpadaczkowe podane jako terapia dodana do innej terapii przeciwpadaczkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brywaracetam w dawce 50 mg/dobę (BRV50);</li> <li>Brywaracetam w dawce 100 mg/dobę (BRV100);</li> <li>Brywaracetam w dawce 200 mg/dobę (BRV200);</li> <li>Cenobamat w dawce 200 mg/dobę (CNB200);</li> <li>Cenobamat w dawce 400 mg/dobę (CNB400);</li> <li>Octan eslikarbazepiny w dawce 800 mg/dobę (ESL800);</li> <li>Octan eslikarbazepiny w dawce 1200 mg/dobę (ESL1200);</li> <li>Lakozamid w dawce 200 mg/dobę (LCM200);</li> <li>Lakozamid w dawce 400 mg/dobę (LCM400);</li> <li>Perampanel w dawce 4 mg/dobę (PER4);</li> <li>Perampanel w dawce 8 mg/dobę (PER8);</li> <li>Perampanel w dawce 12 mg/dobę (PER12);</li> <li>Placebo (PBO);</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych;</li> <li>Odsetek pacjentów z <math>100\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych;</li> <li>Odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden TEAE;</li> <li>Odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden TEAE prowadzący do przerwania leczenia;</li> </ol>
<p><b>French 2015 (Badanie 332)</b> Źródło finansowania: Eisai Inc.</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Łącznie: N = 162</li> <li>Perampanel: n = 81</li> <li>Placebo: n = 81</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowana padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klinicznymi (PGTC, ang. primary generalised tonic-clonic) z lub</li> </ul>	<p>Perampanel podawany jako terapia dodana, Mediana dziennej dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 mg u 65 pacjentów (80,2%)</li> <li>4 do &lt; 8 mg u 16 pacjentów (19.8%)</li> </ul> <p><u>Terapia podstawowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lamotrygina: n = 64</li> <li>Kwas walproinowy: n = 55</li> <li>lewitracetam: n = 51</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Mediana procentowej zmiany w częstotliwości pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klinicznych (na 28 dni) w stosunku do poziomu bazowego</li> <li>Odsetek pacjentów z 50% redukcją częstotliwości napadów padaczkowych</li> </ol> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p>



		<p>bez innych typów pierwotnie uogólnionych napadów;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwierdzone <math>\geq 3</math> pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne w okresie 8 tygodni przed randomizacją</li> <li>• Wiek <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>• Trwająca aktualnie terapia stabilną dawką jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• topiramate: n = 25</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Liczba pacjentów, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz poważne zdarzenia niepożądane</li> </ol>
<p><b>Fogarasi 2020 (Badanie 311)</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Eisai Inc.</p>	<p>Jednoramienne badanie open-label.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łącznie: N = 180</li> <li>• Napady częściowe: n = 149 (w tym 54 z wtórnym uogólnieniem);</li> <li>• Napary pierwotnie uogólnione: n = 31;</li> </ul> <p><u>Mediana czasu narażenia:</u> 23 tygodnie (IQR 1,3)</p> <p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowana padaczka z: napadami częściowymi (FS ang. focal seizures) z lub bez wtórnego uogólnienia (FBTCS ang. focal to bilateral tonic-clonic seizures) lub pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (GTCS ang. generalized tonic-clonic seizures);</li> <li>• Wiek od 4 do mniej niż 12 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody;</li> <li>• Trwająca aktualnie terapia stabilną dawką jednego lub dwóch zatwierdzonych leków przeciwpadaczkowych;</li> </ul>	<p>Perampanel podawany jako terapia dodana.</p> <p>Średnia dzienna dawka: 7 mg (SD 3)</p> <p><u>Terapia podstawowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lewitracetam: n = 58</li> <li>• Kwas walproinowy: n = 54</li> <li>• Karbamazepina: n = 26</li> <li>• Oksykarmazepina: n = 19</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proporcja pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden TEAE;</li> <li>2. Proporcja pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jeden SAE;</li> </ol> <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mediana procentowej zmiany w częstości napadów padaczkowych (na 28 dni);</li> <li>2. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wolność od napadów padaczkowych w fazie podtrzymania dawki w badaniu (12 tygodni);</li> <li>3. Odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie podtrzymania dawki i fazie przedłużonej badania (12 tydzień oraz do 52 tygodnia);</li> <li>4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (25%, 50% oraz 75% odpowiedzią) w fazie podtrzymania dawki i fazie przedłużonej badania (12 tydzień oraz do 52 tygodnia);</li> </ol>

## 9.2.2. Wyniki skuteczności

### 9.2.2.1. Populacja $\geq 12$ r.ż.

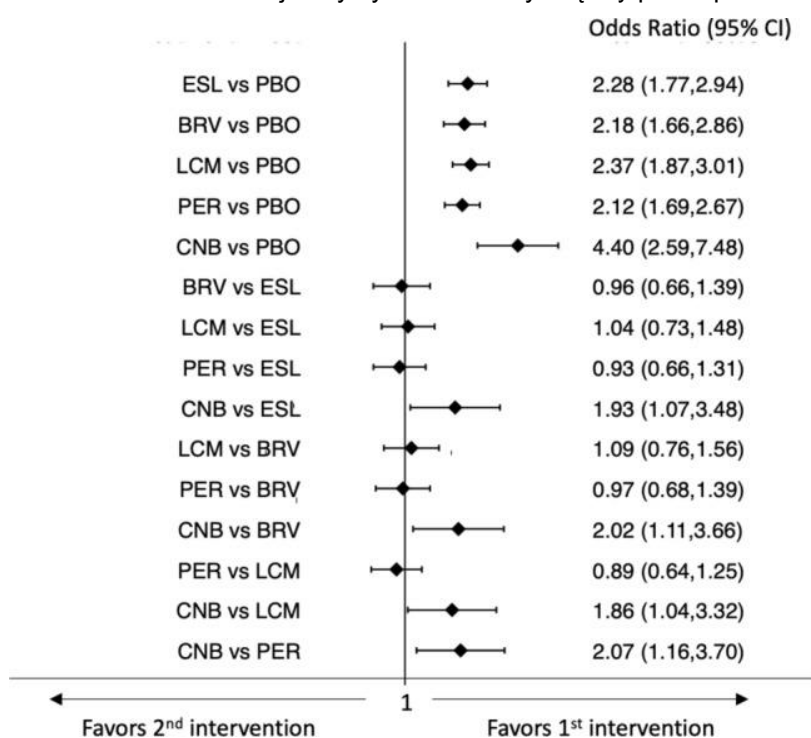
#### 9.2.2.1.1. Padaczka z napadami ogniskowymi

##### Odpowiedź na leczenie

##### Lattanzi 2022

Dla wszystkich ocenianych ASM (BRV, CNB, ESL, PER) wykazano wyższy odsetek odpowiedzi w stosunku do placebo.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie 50% redukcji napadów padaczkowych dla porównania cenobamatu z perampanelem (na korzyść cenobamatu; OR=2.07; 95%CI: 1,16; 3,70). Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między perampanelem a aktywnym komparatorem.



Rysunek 7. Wynik metaanalizy parami dla odpowiedzi na leczenie. Iloraz szans. Źródło: Lattanzi 2022

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono zarówno dla substancji ogółem, jak i w rozbiciu na dawki. W analizie według dawek:

- PER4 związany był z istotnie niższym wskaźnikiem odpowiedzi od: ESL1200 (OR=0,53; 95%CI: 0,34; 0,82), BRC100 (OR=0,59; 95%CI: 0,37; 0,93), LCM400 (OR=0,51; 95%CI: 0,34; 0,78), CNB200 (OR=0,37; 95%CI: 0,19; 0,74) i CNB400 (OR=0,27; 95%CI: 0,13; 0,53).
- PER8 związany był z istotnie niższym wskaźnikiem odpowiedzi w stosunku do CNB400 (OR=0,43; 95%CI: 0,22; 0,84).
- PER12 związany był z istotnie niższym wskaźnikiem odpowiedzi w stosunku do CNB400 (OR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,98)

Dla pozostałych porównań wg. dawek nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między perampanelem a aktywnym komparatorem.

<b>PBO</b>	<b>1.98</b> (1.48,2.63)	<b>2.64</b> (1.99,3.51)	<b>1.85</b> (1.19,2.87)	<b>2.38</b> (1.72,3.29)	<b>2.24</b> (1.55,3.25)	<b>1.93</b> (1.45,2.57)	<b>2.74</b> (2.11,3.55)	<b>1.40</b> (1.01,1.94)	<b>2.27</b> (1.75,2.95)	<b>2.60</b> (1.95,3.47)	<b>3.74</b> (2.06,6.80)	<b>5.24</b> (2.84,9.67)
<b>0.51</b> (0.38,0.67)	<b>ESL800</b>	<b>1.34</b> (1.03,1.74)	0.93 (0.55,1.58)	1.21 (0.78,1.86)	1.13 (0.71,1.81)	0.98 (0.65,1.47)	1.38 (0.94,2.04)	0.71 (0.46,1.09)	1.15 (0.78,1.70)	1.32 (0.88,1.98)	1.89 (0.97,3.67)	<b>2.65</b> (1.35,5.22)
<b>0.38</b> (0.28,0.50)	<b>0.75</b> (0.58,0.97)	<b>ESL1200</b>	0.70 (0.41,1.18)	0.90 (0.59,1.39)	0.85 (0.53,1.35)	0.73 (0.49,1.09)	1.04 (0.70,1.52)	<b>0.53</b> (0.34,0.82)	0.86 (0.59,1.27)	0.99 (0.66,1.48)	1.42 (0.73,2.74)	<b>1.99</b> (1.01,3.90)
<b>0.54</b> (0.35,0.84)	1.07 (0.63,1.81)	1.43 (0.85,2.42)	<b>BRV50</b>	1.29 (0.80,2.07)	1.21 (0.71,2.07)	1.05 (0.62,1.77)	1.48 (0.89,2.47)	0.76 (0.44,1.31)	1.23 (0.74,2.05)	1.41 (0.83,2.39)	2.02 (0.96,4.25)	<b>2.84</b> (1.34,6.03)
<b>0.42</b> (0.30,0.58)	0.83 (0.54,1.28)	1.11 (0.72,1.71)	0.78 (0.48,1.24)	<b>BRV100</b>	0.94 (0.66,1.33)	0.81 (0.53,1.25)	1.15 (0.76,1.74)	<b>0.59</b> (0.37,0.93)	0.96 (0.63,1.45)	1.09 (0.71,1.69)	1.57 (0.80,3.10)	<b>2.20</b> (1.10,4.40)
<b>0.45</b> (0.31,0.65)	0.88 (0.55,1.41)	1.18 (0.74,1.88)	0.82 (0.48,1.41)	1.06 (0.75,1.51)	<b>BRV200</b>	0.86 (0.54,1.38)	1.22 (0.78,1.92)	0.62 (0.38,1.03)	1.02 (0.65,1.60)	1.16 (0.73,1.86)	1.67 (0.83,3.37)	<b>2.34</b> (1.15,4.79)
<b>0.52</b> (0.39,0.69)	1.02 (0.68,1.54)	1.37 (0.91,2.05)	0.96 (0.57,1.62)	1.23 (0.80,1.90)	1.16 (0.73,1.85)	<b>LCM200</b>	<b>1.42</b> (1.09,1.85)	0.72 (0.47,1.12)	1.18 (0.80,1.74)	1.35 (0.90,2.03)	1.94 (1.00,3.76)	<b>2.72</b> (1.38,5.34)
<b>0.37</b> (0.28,0.47)	0.72 (0.49,1.06)	0.97 (0.66,1.42)	0.67 (0.40,1.13)	0.87 (0.57,1.32)	0.82 (0.52,1.29)	<b>0.71</b> (0.54,0.92)	<b>LCM400</b>	<b>0.51</b> (0.34,0.78)	0.83 (0.57,1.20)	0.95 (0.65,1.40)	1.37 (0.71,2.62)	1.92 (0.99,3.73)
<b>0.72</b> (0.51,0.99)	1.41 (0.91,2.19)	<b>1.89</b> (1.22,2.92)	1.32 (0.76,2.29)	<b>1.70</b> (1.07,2.70)	1.60 (0.98,2.63)	1.38 (0.89,2.13)	<b>1.96</b> (1.29,2.98)	<b>PER4</b>	<b>1.63</b> (1.19,2.22)	<b>1.86</b> (1.32,2.63)	<b>2.67</b> (1.35,5.29)	<b>3.75</b> (1.87,7.51)
<b>0.44</b> (0.34,0.57)	0.87 (0.59,1.28)	1.16 (0.79,1.71)	0.81 (0.49,1.35)	1.05 (0.69,1.59)	0.98 (0.63,1.55)	0.85 (0.58,1.25)	1.20 (0.83,1.74)	<b>0.61</b> (0.45,0.84)	<b>PER8</b>	1.14 (0.88,1.49)	1.64 (0.86,3.16)	<b>2.31</b> (1.19,4.48)
<b>0.38</b> (0.29,0.51)	0.76 (0.51,1.14)	1.01 (0.68,1.52)	0.71 (0.42,1.20)	0.91 (0.59,1.41)	0.86 (0.54,1.38)	0.74 (0.49,1.11)	1.05 (0.71,1.55)	<b>0.54</b> (0.38,0.76)	0.87 (0.67,1.14)	<b>PER12</b>	1.44 (0.74,2.79)	<b>2.01</b> (1.02,3.96)
<b>0.27</b> (0.15,0.49)	0.53 (0.27,1.03)	0.71 (0.36,1.37)	0.49 (0.24,1.04)	0.64 (0.32,1.26)	0.60 (0.30,1.21)	0.52 (0.27,1.00)	0.73 (0.38,1.41)	<b>0.37</b> (0.19,0.74)	0.61 (0.32,1.17)	0.70 (0.36,1.35)	<b>CNB200</b>	1.40 (0.79,2.50)
<b>0.19</b> (0.10,0.35)	<b>0.38</b> (0.19,0.74)	<b>0.50</b> (0.26,0.99)	<b>0.35</b> (0.17,0.75)	<b>0.45</b> (0.23,0.91)	<b>0.43</b> (0.21,0.87)	<b>0.37</b> (0.19,0.72)	0.52 (0.27,1.01)	<b>0.27</b> (0.13,0.53)	<b>0.43</b> (0.22,0.84)	<b>0.50</b> (0.25,0.98)	0.71 (0.40,1.27)	<b>CNB400</b>

Rysunek 8. Wyniki metaanalizy sieciowej dla odpowiedzi na leczenie wg. substancji i dawek. Iloraz szans. Wyniki pogrubione są istotne statystycznie. Źródło: Lattanzi 2022

W zakresie odpowiedzi na leczenie, wg. miary SUCRA perampanel miał najniższe prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu ze wszystkich ocenianych ASM.

Tabela 12. Ranking wg. SUCRA oraz średniej pozycji w rankingu dla odpowiedzi na leczenie

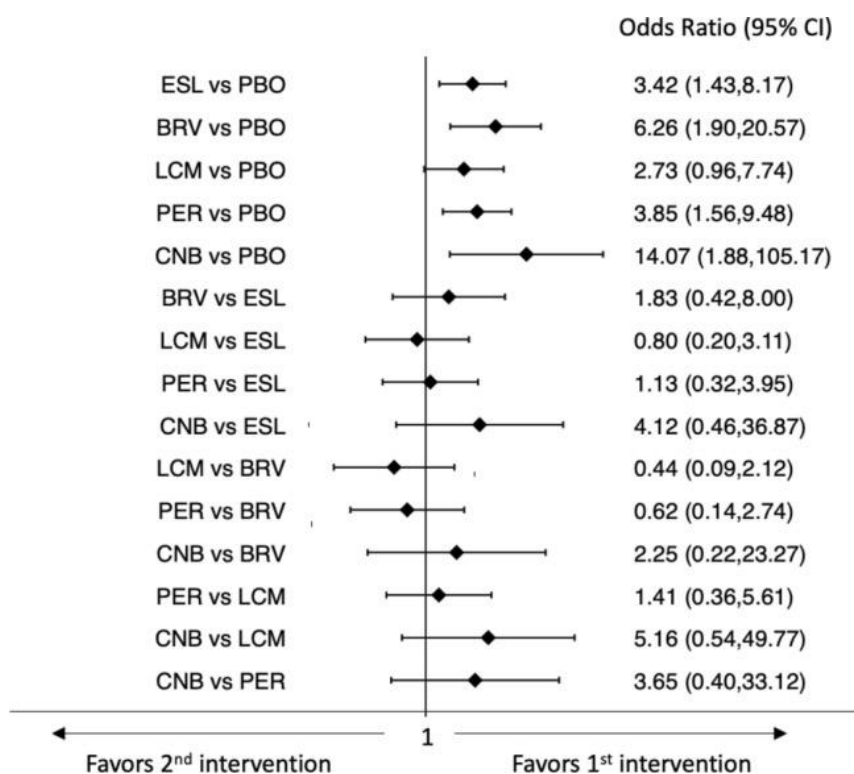
Substancja	SUCRA	Średni ranking
Brivaracetam	46,2	3,7
Cenobamate	99,0	1,1
Eslicarbazepine acetate	53,4	3,3
Lacosamide	60,8	3,0
Perampanel	40,7	4,0
Placebo	0,0	6,0

### Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych

#### Lattanzi 2022

Dla wszystkich ocenianych ASM (BRV, CNB, ESL, PER) wykazano wyższy odsetek całkowitego zaprzestania napadów padaczkowych w stosunku do placebo.

W zakresie całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między perampanelem a aktywnym komparatorem dla żadnego z porównań.



Rysunek 9. Wynik metaanalizy parami dla całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych. Iloraz szans. Źródło: Lattanzi 2022

W analizie wg. dawek nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stosunku do placebo dla: BRV50 (OR 2,95; 95%CI: 0,34; 25,26) oraz LCM200 (OR 2,66; 95%CI: 0,87; 8,08).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między żadnym z ocenianych ASM.

PBO	3.49 (1.36,8.91)	3.57 (1.41,8.99)	2.95 (0.34,25.26)	9.12 (2.53,32.88)	6.76 (1.71,26.72)	2.66 (0.87,8.08)	3.10 (1.03,9.30)	3.36 (1.16,9.73)	3.83 (1.46,10.02)	4.73 (1.73,12.92)	10.61 (1.33,84.38)	17.68 (2.30,135.90)
0.29 (0.11,0.73)	ESL800	1.02 (0.53,1.97)	0.84 (0.08,8.81)	2.62 (0.53,12.81)	1.94 (0.37,10.24)	0.76 (0.18,3.26)	0.89 (0.21,3.77)	0.96 (0.23,3.98)	1.10 (0.29,4.21)	1.36 (0.34,5.36)	3.04 (0.31,29.63)	5.07 (0.54,47.88)
0.28 (0.11,0.71)	0.98 (0.51,1.88)	ESL1200	0.83 (0.08,8.57)	2.56 (0.53,12.43)	1.90 (0.36,9.94)	0.75 (0.18,3.16)	0.87 (0.21,3.65)	0.94 (0.23,3.86)	1.07 (0.28,4.08)	1.33 (0.34,5.20)	2.97 (0.31,28.81)	4.96 (0.53,46.54)
0.34 (0.04,2.91)	1.18 (0.11,12.35)	1.21 (0.12,12.57)	BRV50	3.10 (0.35,27.57)	2.30 (0.23,22.60)	0.90 (0.08,10.14)	1.05 (0.09,11.76)	1.14 (0.10,12.55)	1.30 (0.12,13.69)	1.60 (0.15,17.21)	3.60 (0.18,71.37)	6.00 (0.31,116.18)
0.11 (0.03,0.40)	0.38 (0.08,1.87)	0.39 (0.08,1.90)	0.32 (0.04,2.88)	BRV100	0.74 (0.32,1.71)	0.29 (0.05,1.59)	0.34 (0.06,1.84)	0.37 (0.07,1.95)	0.42 (0.08,2.09)	0.52 (0.10,2.65)	1.16 (0.10,13.32)	1.94 (0.17,21.57)
0.15 (0.04,0.58)	0.52 (0.10,2.72)	0.53 (0.10,2.76)	0.44 (0.04,4.29)	1.35 (0.58,3.11)	BRV200	0.39 (0.07,2.30)	0.46 (0.08,2.66)	0.50 (0.09,2.83)	0.57 (0.11,3.03)	0.70 (0.13,3.84)	1.57 (0.13,18.88)	2.62 (0.22,30.59)
0.38 (0.12,1.14)	1.31 (0.31,5.62)	1.34 (0.32,5.70)	1.11 (0.10,12.46)	3.43 (0.63,18.73)	2.54 (0.43,14.90)	1.17 (0.56,2.42)	LCM200	1.26 (0.27,5.89)	1.44 (0.33,6.27)	1.78 (0.40,7.96)	3.99 (0.38,41.98)	6.65 (0.65,67.89)
0.32 (0.11,0.97)	1.13 (0.27,4.77)	1.15 (0.27,4.84)	0.95 (0.09,10.62)	2.94 (0.54,15.93)	2.18 (0.38,12.68)	0.86 (0.41,1.78)	LCM400	1.08 (0.24,5.01)	1.24 (0.29,5.32)	1.53 (0.34,6.77)	3.42 (0.33,35.79)	5.71 (0.56,57.88)
0.30 (0.10,0.86)	1.04 (0.25,4.28)	1.06 (0.26,4.34)	0.88 (0.08,9.64)	2.71 (0.51,14.36)	2.01 (0.35,11.44)	0.79 (0.17,3.68)	0.92 (0.20,4.25)	PER4	1.14 (0.53,2.44)	1.41 (0.58,3.39)	3.16 (0.31,32.46)	5.26 (0.53,52.48)
0.26 (0.10,0.68)	0.91 (0.24,3.49)	0.93 (0.25,3.54)	0.77 (0.07,8.11)	2.38 (0.48,11.85)	1.77 (0.33,9.46)	0.69 (0.16,3.02)	0.81 (0.19,3.49)	0.88 (0.41,1.88)	PER8	1.23 (0.61,2.51)	2.77 (0.28,27.27)	4.62 (0.48,44.07)
0.21 (0.08,0.58)	0.74 (0.19,2.92)	0.75 (0.19,2.96)	0.62 (0.06,6.69)	1.93 (0.38,9.85)	1.43 (0.26,7.86)	0.56 (0.13,2.52)	0.66 (0.15,2.91)	0.71 (0.30,1.71)	0.81 (0.40,1.64)	PER12	2.24 (0.22,22.50)	3.74 (0.39,36.36)
0.09 (0.01,0.75)	0.33 (0.03,3.20)	0.34 (0.03,3.26)	0.28 (0.01,5.50)	0.86 (0.08,9.85)	0.64 (0.05,7.67)	0.25 (0.02,2.64)	0.29 (0.03,3.05)	0.32 (0.03,3.26)	0.36 (0.04,3.55)	0.45 (0.04,4.47)	CNB200	1.67 (0.72,3.86)
0.06 (0.01,0.43)	0.20 (0.02,1.86)	0.20 (0.02,1.89)	0.17 (0.01,3.22)	0.52 (0.05,5.74)	0.38 (0.03,4.47)	0.15 (0.01,1.53)	0.18 (0.02,1.78)	0.19 (0.02,1.90)	0.22 (0.02,2.06)	0.27 (0.03,2.60)	0.60 (0.26,1.39)	CNB400

Rysunek 10. Wyniki metaanalizy sieciowej dla całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych wg. substancji i dawek. Wyniki pogrubione są istotne statystycznie. Iloraz szans. Źródło: Lattanzi 2022

W zakresie całkowitego zaprzestania napadów padaczkowych, wg. miary SUCRA perampanel miał trzecie prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu, za cenobamatem oraz brywaracetamem.

Tabela 13. Ranking wg. SUCRA oraz średniej pozycji w rankingu dla całkowitego ustąpienia napadów padaczkowych

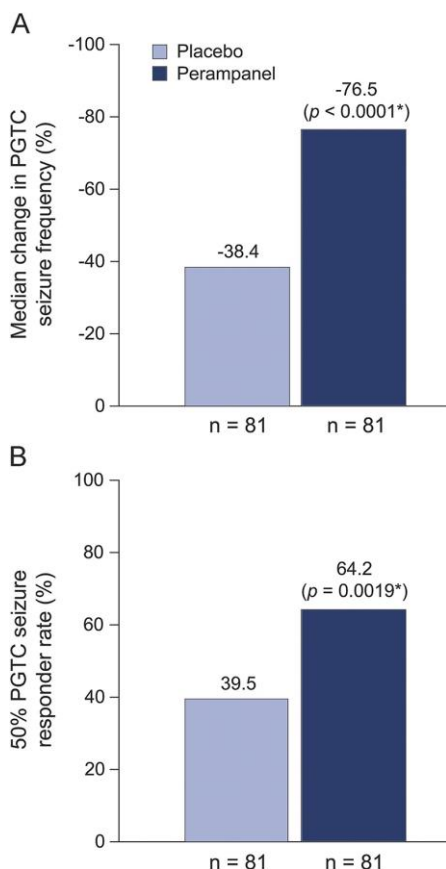
Substancja	SUCRA	Średni ranking
Brivaracetam	72,4	2,4
Cenobamate	88,8	1,6
Eslicarbazepine acetate	47,2	3,6
Lacosamide	37,8	4,1
Perampanel	53,0	3,4
Placebo	0,8	6,0

### 9.2.2.1.2. Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi

#### Odpowiedź na leczenie

##### Badanie 332

W porównaniu z placebo w grupie perampanelu stwierdzono istotnie wyższą medianę procentowej zmiany w częstości pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych na 28 dni (-38,4% vs -76,5%;  $p < 0,0001$ ) oraz istotnie wyższy odsetek pacjentów u których stwierdzono 50% redukcję częstotliwości napadów padaczkowych PGTC (39,5% vs 64,2%;  $p = 0,0019$ ). Stwierdzono również istotnie wyższą medianę procentowej zmiany częstotliwości jakichkolwiek napadów padaczkowych na 28 dni w grupie perampanelu w porównaniu do placebo (-22,9 vs -43,4;  $p = 0,0018$ )



Rysunek 11. Mediana procentowej zmiany w częstości napadów PGTC oraz odsetek pacjentów z 50% redukcją napadów PGTC. Źródło: Badanie 332

#### Całkowite ustąpienie napadów padaczkowych

##### Badanie 332

W okresie podtrzymania dawki w badaniu, u 12,3% pacjentów w grupie placebo oraz u 30,9% pacjentów w grupie perampanelu stwierdzono uwolnienie od pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Brak jakichkolwiek napadów padaczkowych stwierdzono u 4,9% pacjentów w grupie placebo oraz 23,5% pacjentów w grupie perampanelu.

## 9.2.2.2. Populacja < 12 r.ż.

### 9.2.2.2.1. Padaczka z napadami ogniskowymi

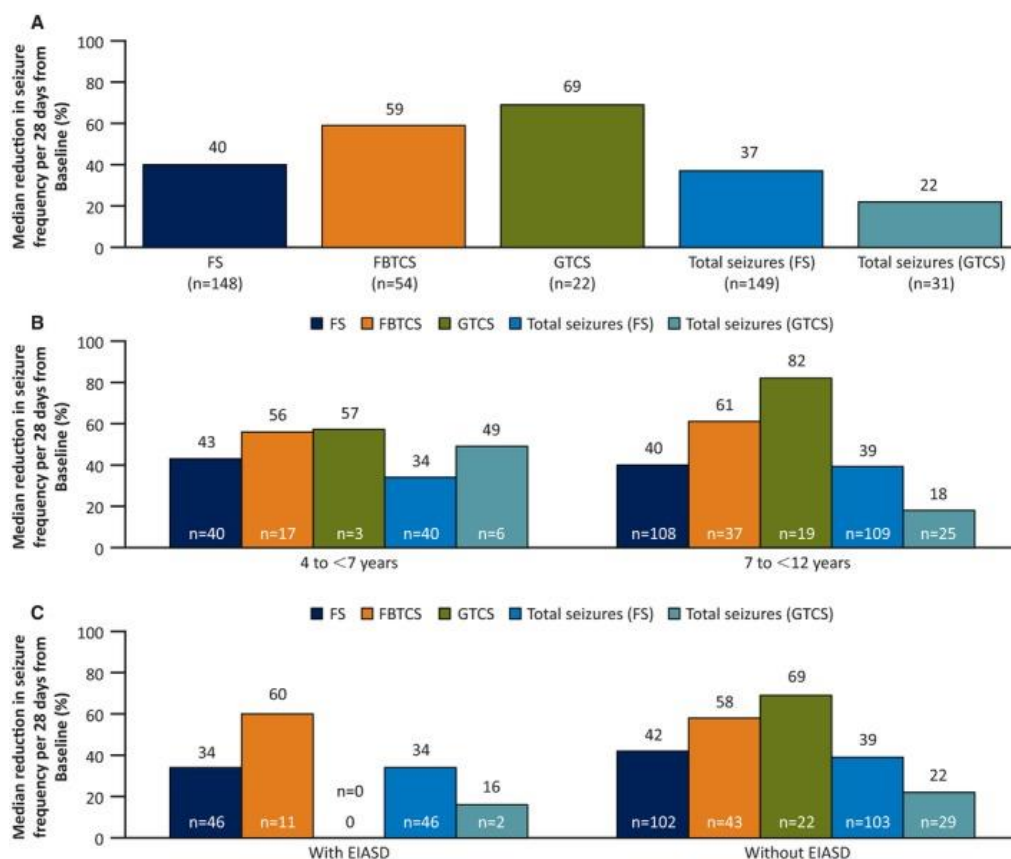
#### Odpowiedź na leczenie

##### Badanie 311

W populacji ogólnej badania mediana procentowej redukcji częstości napadów FS i FBTCS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio: 40% (95%CI: 31%; 53%) oraz 95% (95%CI: 49%; 70%). Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 37% (95%CI: 31%; 51%).

W subpopulacjach wg. wieku mediana procentowej redukcji częstości napadów FS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 43% (95%CI: 26%; 56%) w grupie 4 do <7 lat oraz 40% (95%CI: 31%; 53%) w grupie 7 do <12 lat. Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS wyniki wyniosły odpowiednio 34% (95%CI: 25%; 56%) i 39% (95%CI: 24%; 51%). W grupach z/bez towarzyszącego EIASD mediana procentowej redukcji częstości napadów FS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio 34% (95%CI: 9%; 60%) oraz 42% (95%CI: 32%; 54%). Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS wyniki wyniosły 34% (95%CI: 9%; 62%) z EIASD oraz 39% (95%CI: 31%; 53%) bez EIASD.

W kohorcie FBTCS mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 56% (95%CI: 39%; 78%) w grupie 4 do <7 lat oraz 61% (95%CI: 43%; 76%) w grupie 7 do <12 lat. Dla wszystkich napadów wyniki wyniosły odpowiednio 34% (95%CI: 25%; 56%) i 39% (95%CI: 24%; 51%). W grupach z/bez towarzyszącego EIASD mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio 60% (95%CI: 9%-79%) oraz 58% (95%CI: 48%-70%)



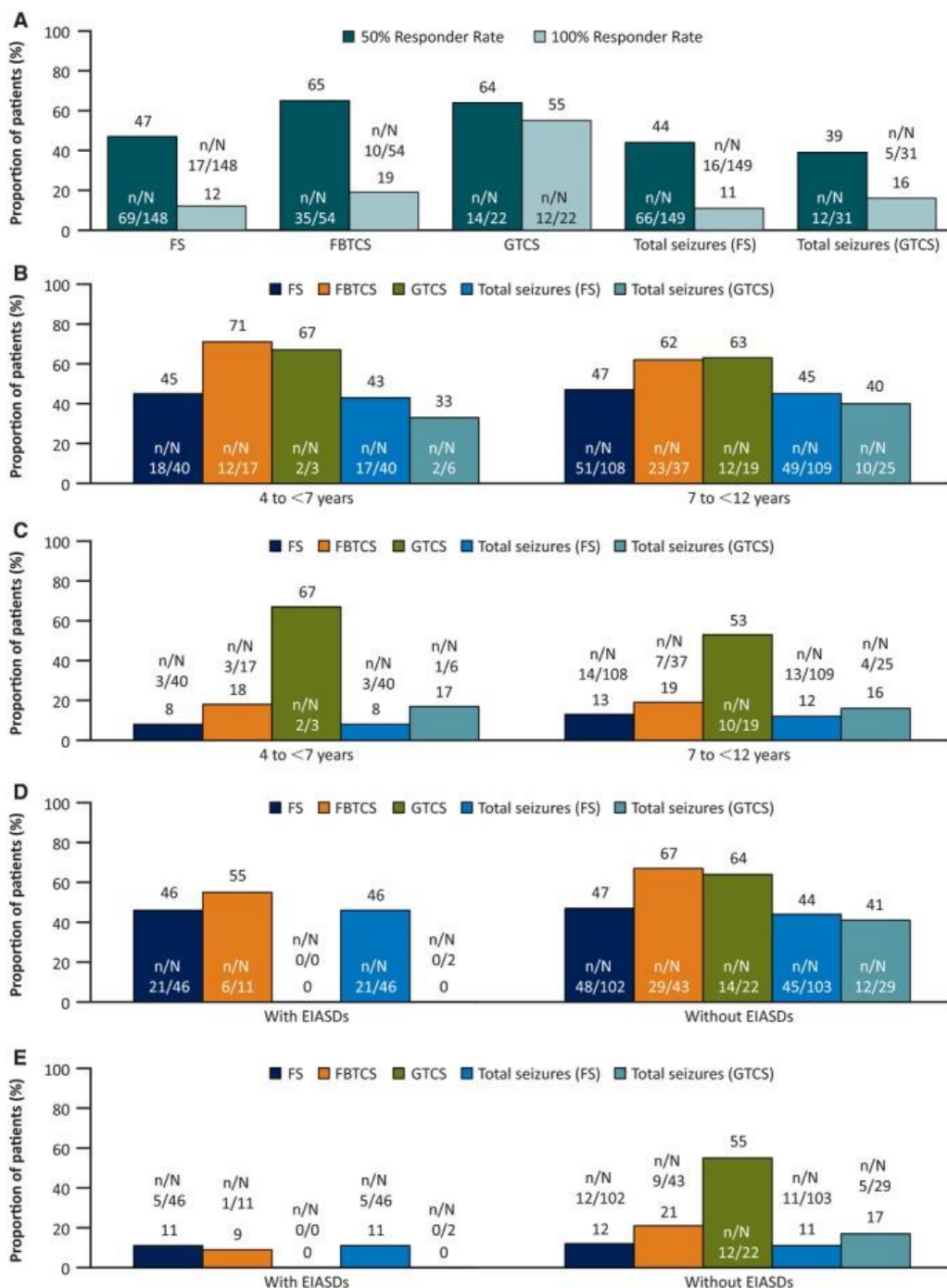
For each seizure type, only patients who had  $\geq 1$  seizure during the Baseline period are included in the analysis. If a patient did not experience a FS, FBTC or GTC seizure during Baseline, they were excluded from the efficacy analysis but were included as part of the total seizure group analysis for each particular seizure-type. In the figures above, these are represented as 'Total seizures (FS)' and 'Total seizures (GTCS)'. FS = total (all) focal seizures, including simple focal seizures without motor signs, simple focal seizures with motor signs, complex focal seizures, and complex focal seizures with FBTCS. EIASD, enzyme-inducing anti-seizure drug; FBTCS, focal to bilateral tonic-clonic seizures; FS, focal seizures; GTCS, generalized tonic-clonic seizures.

**Rysunek 12. Mediana procentowej redukcji w częstości napadów na 28 dni z poziomu bazowego wg. (A) wszyscy pacjenci, (B) wieku, and (C) EIASD. Źródło: Badanie 311**

Odsetek pacjentów z 50% odpowiedzi wyniósł 44% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS, 47% dla napadów FS, oraz 65% dla FBTCs. Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS oraz FBTCs, odsetek pacjentów z 50% odpowiedzi był zbliżony między grupami 4 do <7 lat oraz 7 do <12 lat.

Odsetek pacjentów z 50% odpowiedzi wyniósł 46% i 55% odpowiednio dla FS i FBTCs w grupie z EIASD oraz 47% i 67% w grupie bez EIASD.

Odsetki pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (100% odpowiedź) wyniosły: 11% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS, 12% dla napadów FS oraz 19% dla FBTCs.



For each seizure type, only patients who had  $\geq 1$  seizure during the Baseline period are included in the analysis.

If a patient did not experience a FS, FBTC or GTC seizure during Baseline, they were excluded from the efficacy analysis but were included as part of the total seizure group analysis for each particular seizure-type. In the figures above, these are represented as 'Total seizures (FS)' and 'Total seizures (GTCS)'.

FS = total (all) focal seizures, including simple focal seizures without motor signs, simple focal seizures with motor signs, complex focal seizures, and complex focal seizures with FBTCs.

EIASD, enzyme-inducing anti-seizure drug; FBTCs, focal to bilateral tonic-clonic seizures; FS, focal seizures; GTCS, generalized tonic-clonic seizures.

**Rysunek 13. Odpowiedź na leczenie (50%) oraz ustąpienie napadów padaczkowych wg. typu napadu w czasie fazy podtrzymania dawki badania wg. (A) wszyscy pacjenci (B) wieku (odpowiedź 50%), (C) wieku (odpowiedź 100%), (D) EIASD (odpowiedź 50%), and (E) EIASD (odpowiedź 100%). Źródło: Badanie 311**

## 9.2.2.2. Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi

### Badanie 311

W populacji ogólnej badania mediana procentowej redukcji częstości napadów GTCS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła: 69% (95%CI: 18%; 100%). Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie GTCS mediana procentowej redukcji częstości (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 22% (95%CI: -12%; 57%) (Rysunek 13).

W subpopulacjach wg. wieku mediana procentowej redukcji częstości napadów GTCS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 57% (95%CI: -12.8%; 100%) w grupie 4 do <7 lat oraz 82% (95%CI: 18%; 100%) w grupie 7 do <12 lat. Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie GTCS wyniki wyniosły odpowiednio 49% (95%CI: -177%; 100%) i 18% (95%CI: -12%; 52%). W grupach z/bez towarzyszącego EIASD mediana procentowej redukcji częstości napadów GTCS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio 16% (95%CI: -27%; 58%) oraz 69% (95%CI: 18%; 100%).

Odsetek pacjentów z 50% redukcją częstotliwości napadów padaczkowych wyniósł 39% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie GTCS oraz 64% dla napadów GTCS. Dla jakichkolwiek napadów w kohorcie GTCS, odsetek pacjentów z 50% odpowiedzią był zbliżony między grupami 4 do <7 lat oraz 7 do <12 lat.

Odsetki pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (100% odpowiedź) wyniosły: 16% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie GTCS, 55% dla napadów GTCS

## 9.2.3. Wyniki bezpieczeństwa

### 9.2.3.1. Populacja $\geq$ 12 r.ż.

#### 9.2.3.1.1. Padaczka z napadami ogniskowymi

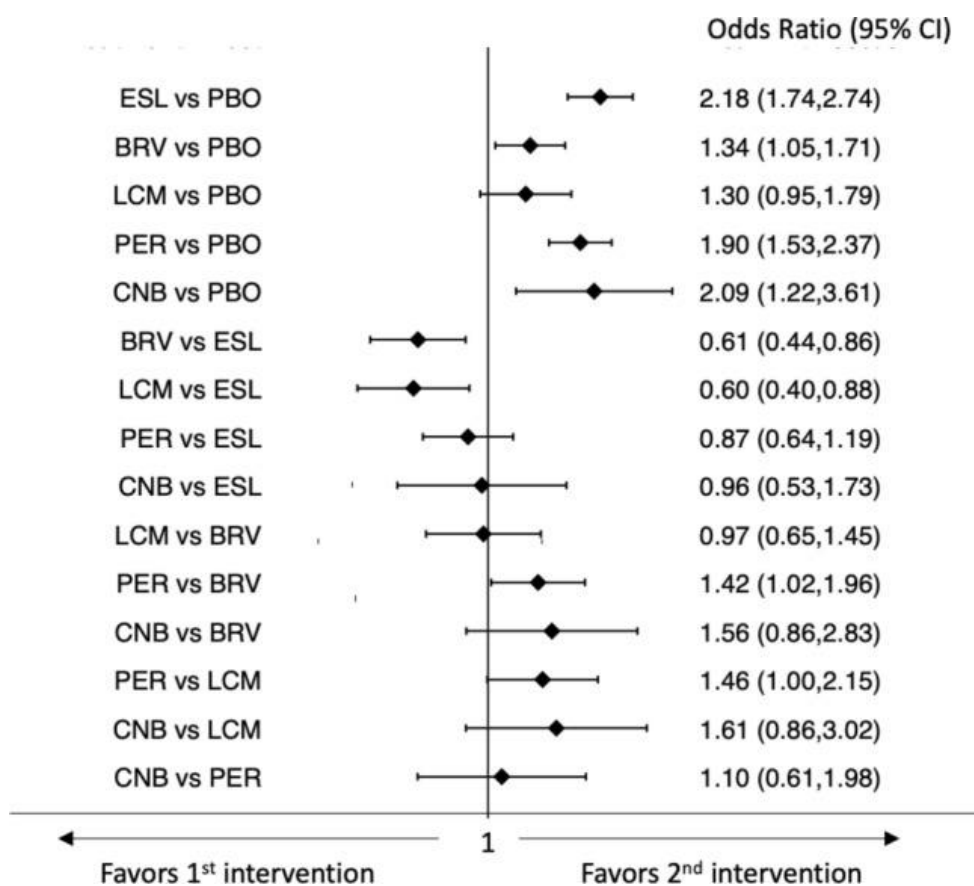
##### Zdarzenia niepożądane

##### Lattanzi 2022

Octan eslikarbazepiny, brywaracetam, perampanel oraz cenobamat związane były z większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w stosunku do placebo.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem dla porównania perampanelu z brywaracetamem (na korzyść perampanelu; OR=1,42; 95%CI: 1,02; 1,96). Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między perampanelem a aktywnym komparatorem.





Rysunek 14. Wynik metaanalizy parami dla wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Źródło: Lattanzi 2022

W analizie według dawek:

- PER4 związany był z istotnie niższym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane od: ESL1200 (OR=0,50; 95%CI: 0,34; 0,75), CNB400 (OR=0,34; 95%CI: 0,15; 0,77).
- PER8 związany był z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane od: LCM200 (OR=1,85; 95%CI: 1,18; 2,89).
- PER12 związany był z istotnie wyższym odsetkiem u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane od: ESL800 (OR=1,66; 95%CI: 1,08; 2,56), BRV50 (OR 2,56; 95%CI: 1,50; 4,38), BRV100 (OR 2,12; 95%CI: 1,34; 3,35), BRV200 (OR 2,24; 95%CI: 1,37; 3,66), LCM200 (OR 3,00; 95%CI: 1,82; 4,94), LCM400 (OR=1,78; 95%CI: 1,06; 2,99), CNB 200 (OR 2,23; 95%CI: 1,11; 4,48).

Dla pozostałych porównań wg. dawkowań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między perampanelem a aktywnym komparatorem.

<b>PBO</b>	<b>1.83</b> (1.41,2.38)	<b>2.62</b> (2.00,3.43)	1.19 (0.79,1.78)	<b>1.43</b> (1.06,1.94)	1.36 (0.96,1.92)	1.01 (0.71,1.45)	<b>1.71</b> (1.16,2.51)	1.32 (0.98,1.77)	<b>1.88</b> (1.44,2.44)	<b>3.04</b> (2.15,4.30)	1.36 (0.74,2.49)	<b>3.83</b> (1.81,8.08)
<b>0.55</b> (0.42,0.71)	<b>ESL800</b>	<b>1.43</b> (1.09,1.88)	0.65 (0.40,1.05)	0.78 (0.53,1.17)	0.74 (0.48,1.15)	<b>0.55</b> (0.35,0.86)	0.93 (0.59,1.49)	0.72 (0.49,1.07)	1.02 (0.71,1.48)	<b>1.66</b> (1.08,2.56)	0.74 (0.39,1.43)	2.09 (0.95,4.61)
<b>0.38</b> (0.29,0.50)	<b>0.70</b> (0.53,0.92)	<b>ESL1200</b>	<b>0.45</b> (0.28,0.74)	<b>0.55</b> (0.37,0.82)	<b>0.52</b> (0.33,0.80)	<b>0.39</b> (0.25,0.61)	0.65 (0.41,1.04)	<b>0.50</b> (0.34,0.75)	0.72 (0.49,1.04)	1.16 (0.75,1.80)	0.52 (0.27,1.01)	1.46 (0.66,3.24)
0.84 (0.56,1.27)	1.54 (0.95,2.50)	<b>2.21</b> (1.35,3.60)	<b>BRV50</b>	1.21 (0.77,1.89)	1.14 (0.69,1.91)	0.86 (0.50,1.47)	1.44 (0.82,2.52)	1.11 (0.67,1.84)	1.58 (0.97,2.57)	<b>2.56</b> (1.50,4.38)	1.15 (0.55,2.38)	<b>3.23</b> (1.38,7.56)
<b>0.70</b> (0.52,0.94)	1.28 (0.86,1.90)	<b>1.83</b> (1.22,2.73)	0.83 (0.53,1.29)	<b>BRV100</b>	0.95 (0.66,1.35)	0.71 (0.44,1.13)	1.19 (0.73,1.94)	0.92 (0.60,1.40)	1.31 (0.88,1.95)	<b>2.12</b> (1.34,3.35)	0.95 (0.48,1.86)	<b>2.67</b> (1.19,5.97)
0.74 (0.52,1.04)	1.35 (0.87,2.09)	<b>1.93</b> (1.24,3.00)	0.87 (0.52,1.46)	1.06 (0.74,1.51)	<b>BRV200</b>	0.75 (0.45,1.23)	1.26 (0.75,2.12)	0.97 (0.62,1.53)	1.38 (0.89,2.14)	<b>2.24</b> (1.37,3.66)	1.00 (0.50,2.01)	<b>2.82</b> (1.24,6.44)
0.99 (0.69,1.41)	<b>1.81</b> (1.16,2.82)	<b>2.58</b> (1.65,4.05)	1.17 (0.68,2.01)	1.41 (0.88,2.26)	1.34 (0.81,2.21)	<b>LCM200</b>	<b>1.68</b> (1.15,2.48)	1.30 (0.82,2.07)	<b>1.85</b> (1.18,2.89)	<b>3.00</b> (1.82,4.94)	1.34 (0.66,2.71)	<b>3.77</b> (1.65,8.65)
<b>0.59</b> (0.40,0.86)	1.07 (0.67,1.71)	1.53 (0.96,2.45)	0.69 (0.40,1.21)	0.84 (0.52,1.37)	0.79 (0.47,1.33)	<b>0.59</b> (0.40,0.87)	<b>LCM400</b>	0.77 (0.48,1.25)	1.10 (0.69,1.75)	<b>1.78</b> (1.06,2.99)	0.80 (0.39,1.63)	2.24 (0.97,5.19)
0.76 (0.56,1.02)	1.39 (0.94,2.06)	<b>1.98</b> (1.33,2.96)	0.90 (0.54,1.49)	1.09 (0.71,1.66)	1.03 (0.65,1.62)	0.77 (0.48,1.22)	1.30 (0.80,2.10)	<b>PER4</b>	<b>1.42</b> (1.04,1.93)	<b>2.30</b> (1.55,3.43)	1.03 (0.53,2.02)	<b>2.90</b> (1.30,6.48)
<b>0.53</b> (0.41,0.69)	0.98 (0.67,1.41)	1.40 (0.96,2.03)	0.63 (0.39,1.03)	0.76 (0.51,1.14)	0.72 (0.47,1.12)	<b>0.54</b> (0.35,0.85)	0.91 (0.57,1.45)	<b>0.70</b> (0.52,0.96)	<b>PER8</b>	<b>1.62</b> (1.13,2.33)	0.73 (0.38,1.40)	2.04 (0.92,4.51)
<b>0.33</b> (0.23,0.47)	<b>0.60</b> (0.39,0.93)	0.86 (0.55,1.34)	<b>0.39</b> (0.23,0.67)	<b>0.47</b> (0.30,0.75)	<b>0.45</b> (0.27,0.73)	<b>0.33</b> (0.20,0.55)	<b>0.56</b> (0.33,0.94)	<b>0.43</b> (0.29,0.65)	<b>0.62</b> (0.43,0.89)	<b>PER12</b>	<b>0.45</b> (0.22,0.90)	1.26 (0.55,2.87)
0.74 (0.40,1.34)	1.35 (0.70,2.60)	1.92 (0.99,3.73)	0.87 (0.42,1.80)	1.05 (0.54,2.07)	1.00 (0.50,2.00)	0.75 (0.37,1.51)	1.26 (0.61,2.57)	0.97 (0.50,1.90)	1.38 (0.71,2.66)	<b>2.23</b> (1.11,4.48)	<b>CNB200</b>	<b>2.81</b> (1.31,6.03)
<b>0.26</b> (0.12,0.55)	0.48 (0.22,1.06)	0.68 (0.31,1.51)	<b>0.31</b> (0.13,0.73)	<b>0.37</b> (0.17,0.84)	<b>0.35</b> (0.16,0.81)	<b>0.26</b> (0.12,0.61)	0.45 (0.19,1.03)	<b>0.34</b> (0.15,0.77)	0.49 (0.22,1.08)	0.79 (0.35,1.81)	<b>0.36</b> (0.17,0.76)	<b>CNB400</b>

Rysunek 15. Wyniki metaanalizy sieciowej dla wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego wg. substancji i dawek. Wyniki pogrubione są istotne statystycznie. Źródło: Lattanzi 2022

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, wg. miary SUCRA perampanel miał czwarte prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu, za placebo, lacosamidem i brywaracetamem.

Tabela 14. Ranking wg. SUCRA oraz średniej pozycji w rankingu dla wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem

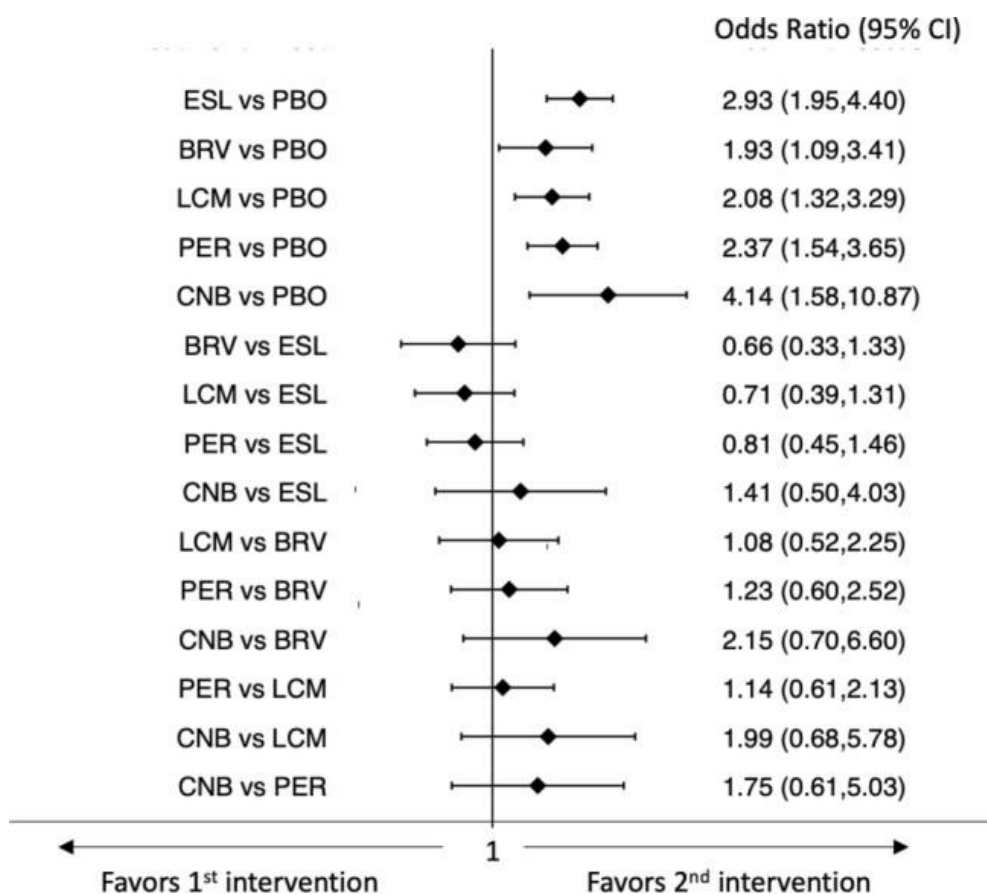
Substancja	SUCRA	Średni ranking
Brivaracetam	67,0	2,6
Cenobamate	21,5	4,9
Eslicarbazepine acetate	12,8	5,4
Lacosamide	70,2	2,5
Perampanel	29,6	4,5
Placebo	98,8	1,1

### Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia

#### Lattanzi 2022

Każdy z ocenianych ASM związany był z większym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia w stosunku do placebo.

W zakresie wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zaprzestania leczenia nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między perampanelem a aktywnym komparatorem dla żadnego z porównań.



Rysunek 16. Wynik metaanalizy parami dla wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zaprzestania terapii. Źródło: Lattanzi 2022

W analizie według dawek:

- PER4 związany był z istotnie niższym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia od: ESL1200 (OR=0,23; 95%CI: 0,10; 0,52), LCM400 (OR=0,31; 95%CI: 0,13; 0,71), CNB400 (OR=0,18; 95%CI: 0,05; 0,63).
- PER8 związany był z istotnie niższym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia od: ESL1200 (OR=0,51; 95%CI: 0,27; 0,97).
- PER12 związany był z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia od: ESL800 (OR 2,07; 95%CI: 1,07; 4,02), LCM200 (OR 3,44; 95%CI: 1,66; 7,16),

<b>PBO</b>	<b>1.95</b> (1.23,3.09)	<b>4.10</b> (2.67,6.30)	2.02 (0.78,5.25)	<b>2.04</b> (1.06,3.94)	1.70 (0.80,3.62)	1.17 (0.67,2.04)	<b>3.05</b> (1.90,4.90)	0.93 (0.46,1.88)	<b>2.10</b> (1.30,3.40)	<b>4.03</b> (2.50,6.50)	<b>3.25</b> (1.14,9.29)	<b>5.09</b> (1.85,14.00)
<b>0.51</b> (0.32,0.81)	<b>ESL800</b>	<b>2.11</b> (1.49,2.98)	1.04 (0.36,2.99)	1.05 (0.47,2.34)	0.88 (0.36,2.12)	0.60 (0.29,1.24)	1.57 (0.81,3.03)	0.48 (0.21,1.11)	1.08 (0.55,2.10)	<b>2.07</b> (1.07,4.02)	1.67 (0.53,5.26)	2.62 (0.86,7.95)
<b>0.24</b> (0.16,0.37)	<b>0.47</b> (0.34,0.67)	<b>ESL1200</b>	0.49 (0.17,1.40)	0.50 (0.23,1.09)	<b>0.42</b> (0.17,0.99)	<b>0.29</b> (0.14,0.58)	0.74 (0.39,1.41)	<b>0.23</b> (0.10,0.52)	<b>0.51</b> (0.27,0.97)	0.98 (0.52,1.87)	0.79 (0.26,2.46)	1.24 (0.41,3.72)
0.50 (0.19,1.29)	0.96 (0.33,2.79)	2.03 (0.71,5.79)	<b>BRV50</b>	1.01 (0.37,2.78)	0.84 (0.27,2.60)	0.58 (0.19,1.75)	1.51 (0.52,4.39)	0.46 (0.14,1.51)	1.04 (0.36,3.03)	2.00 (0.69,5.81)	1.61 (0.39,6.66)	2.52 (0.63,10.14)
<b>0.49</b> (0.25,0.95)	0.95 (0.43,2.13)	2.01 (0.92,4.42)	0.99 (0.36,2.72)	<b>BRV100</b>	0.84 (0.44,1.60)	0.57 (0.24,1.36)	1.49 (0.66,3.37)	0.46 (0.17,1.20)	1.03 (0.45,2.33)	1.98 (0.88,4.46)	1.59 (0.46,5.51)	2.50 (0.75,8.35)
0.59 (0.28,1.25)	1.14 (0.47,2.77)	<b>2.41</b> (1.01,5.73)	1.18 (0.38,3.65)	1.20 (0.62,2.29)	<b>BRV200</b>	0.69 (0.27,1.75)	1.79 (0.73,4.36)	0.55 (0.20,1.53)	1.23 (0.50,3.01)	2.37 (0.97,5.78)	1.91 (0.52,6.95)	2.99 (0.85,10.55)
0.85 (0.49,1.49)	1.66 (0.81,3.42)	<b>3.50</b> (1.74,7.06)	1.72 (0.57,5.20)	1.74 (0.74,4.12)	1.45 (0.57,3.71)	<b>LCM200</b>	<b>2.60</b> (1.65,4.09)	0.80 (0.33,1.94)	1.79 (0.86,3.73)	<b>3.44</b> (1.66,7.16)	2.78 (0.85,9.10)	<b>4.35</b> (1.37,13.78)
<b>0.33</b> (0.20,0.53)	0.64 (0.33,1.24)	1.35 (0.71,2.55)	0.66 (0.23,1.92)	0.67 (0.30,1.51)	0.56 (0.23,1.36)	<b>0.38</b> (0.24,0.60)	<b>LCM400</b>	<b>0.31</b> (0.13,0.71)	0.69 (0.35,1.35)	1.32 (0.68,2.59)	1.07 (0.34,3.38)	1.67 (0.55,5.10)
1.07 (0.53,2.16)	2.09 (0.90,4.82)	<b>4.40</b> (1.94,9.99)	2.16 (0.66,7.07)	2.19 (0.84,5.72)	1.83 (0.65,5.11)	1.26 (0.51,3.07)	<b>3.27</b> (1.40,7.61)	<b>PER4</b>	<b>2.25</b> (1.19,4.26)	<b>4.32</b> (2.24,8.36)	3.49 (0.99,12.31)	<b>5.46</b> (1.60,18.67)
<b>0.48</b> (0.29,0.77)	0.93 (0.48,1.81)	<b>1.96</b> (1.03,3.73)	0.96 (0.33,2.80)	0.97 (0.43,2.20)	0.81 (0.33,1.99)	0.56 (0.27,1.16)	1.45 (0.74,2.86)	<b>0.44</b> (0.23,0.84)	<b>PER8</b>	<b>1.92</b> (1.29,2.86)	1.55 (0.49,4.92)	2.43 (0.79,7.44)
<b>0.25</b> (0.15,0.40)	<b>0.48</b> (0.25,0.94)	1.02 (0.54,1.93)	0.50 (0.17,1.46)	0.51 (0.22,1.14)	0.42 (0.17,1.03)	<b>0.29</b> (0.14,0.60)	0.76 (0.39,1.48)	<b>0.23</b> (0.12,0.45)	<b>0.52</b> (0.35,0.77)	<b>PER12</b>	0.81 (0.25,2.56)	1.26 (0.41,3.86)
<b>0.31</b> (0.11,0.88)	0.60 (0.19,1.88)	1.26 (0.41,3.92)	0.62 (0.15,2.57)	0.63 (0.18,2.17)	0.52 (0.14,1.91)	0.36 (0.11,1.18)	0.94 (0.30,2.97)	0.29 (0.08,1.01)	0.65 (0.20,2.05)	1.24 (0.39,3.93)	<b>CNB200</b>	1.57 (0.76,3.21)
<b>0.20</b> (0.07,0.54)	0.38 (0.13,1.16)	0.81 (0.27,2.42)	0.40 (0.10,1.59)	0.40 (0.12,1.34)	0.33 (0.09,1.18)	<b>0.23</b> (0.07,0.73)	0.60 (0.20,1.83)	<b>0.18</b> (0.05,0.63)	0.41 (0.13,1.26)	0.79 (0.26,2.42)	0.64 (0.31,1.31)	<b>CNB400</b>

Rysunek 17. Wyniki metaanalizy sieciowej dla wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania terapii wg. substancji i dawek. Wyniki pogrubione są istotne statystycznie. Źródło: Lattanzi 2022

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, wg. miary SUCRA perampanel miał czwarte prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu, za placebo, lakozamidem i brywaracetamem.

Tabela 15. Ranking wg. SUCRA oraz średniej pozycji w rankingu dla wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zaprzestania terapii

Substancja	SUCRA	Średni ranking
Brivaracetam	62,3	2,9
Cenobamate	11,9	5,4
Eslicarbazepine acetate	24,8	4,8
Lacosamide	56,8	3,2
Perampanel	44,5	3,8
Placebo	99,7	1,0

### 9.2.3.1.2. Padaczka z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi

#### Zdarzenia niepożądane

##### Badanie 332

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 72% pacjentów w grupie placebo oraz 82,7% pacjentów w grupie perampanelu. Większość ze zdarzeń miała umiarkowane nasilenie (poważne zdarzenia stwierdzono u 6 pacjentów w każdej z grup). Do najczęściej raportowanych zdarzeń w grupie perampanelu (≥10%) należały: zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, senność i rozdrażnienie.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu 332

Zdarzenie	Placebo (n = 82)	Perampanel (n = 81)
Jakiegokolwiek TEAE	59 (72%)	67 (82,7%)
Zawroty głowy	5 (6,1%)	26 (32,1%)
Zmęczenie	5 (6,1%)	12 (14,8%)
Ból głowy	8 (9,8%)	10 (12,3%)
Senność	3 (3,7%)	9 (11,1%)

Rozdrażnienie	2 (2,4%)	9 (11,1%)
Zapalenie nosogardzieli	7 (8,5%)	7 (8,6%)
Zawroty głowy	2 (2,4%)	7 (8,6%)
Wymioty	2 (2,4%)	7 (8,6%)
Wzrost masy ciała	3 (3,7%)	6 (7,4%)
Stłuczenie	3 (3,7%)	5 (6,2%)
Nudności	4 (4,9%)	5 (6,2%)

### 9.2.3.2. Populacja < 12 r.ż.

#### Zdarzenia niepożądane

##### Badanie 311

W całej populacji badania TEAE zaobserwowano u 89% (n = 160) osób a TEAE uznane za związane z perampanelem u 67% (n = 120) badanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Severe TEAE) zaobserwowano u 8% pacjentów (n = 14), a poważnie zdarzenia niepożądane (ang. Serious TEAE) u 15% (n = 27). W trakcie badania zmarł jeden pacjent (1%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u ≥10% pacjentów z kohorty) były: senność (26%, n = 47), zapalenie nosogardzieli (19%, n = 35), zawroty głowy (13%, n = 23), drażliwość (13%, n = 23), gorączka (13%, n = 23) oraz wymioty (11%, n = 20).

W kohorcie FS, TEAE zaobserwowano u 90% (n = 134) pacjentów, a TEAE uznane za związane z perampanelem u 64% (n = 95). Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Severe TEAE) zaobserwowano u 7% pacjentów (n = 10), a poważnie zdarzenia niepożądane (ang. Serious TEAE) u 15% (n = 22). W trakcie badania zmarł jeden pacjent (1%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u ≥10% pacjentów z kohorty) były: senność (25%, n = 42), zapalenie nosogardzieli (22%, n = 32), zawroty głowy (12%, n = 18), drażliwość (12%, n = 20), gorączka (13%, n = 20) oraz wymioty (11%, n = 16).

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu 311

Zdarzenie	Rodzaj napadów		Wiek		Terapia towarzysząca		Łącznie (N = 180)
	FS (N = 149)	FBTCS (N = 54)	4 - <7 r.ż. (N = 46)	7 - <12 r.ż. (N = 134)	Z EIASD (N = 48)	Bez EIASD (N = 132)	
TEAE, n (%)	134 (90)	53 (98)	45 (98)	115 (86)	40 (83)	120 (91)	160 (89)
TEAE związane z perampanelem, n (%)	95 (64)	36 (67)	38 (83)	82 (61)	29 (60)	91 (69)	120 (67)
Ciężkie TEAE, n (%)	10 (7)	4 (7)	6 (13)	8 (6)	2 (4)	12 (9)	14 (8)
Poważne TEAE, n (%)	23 (15)	13 (24)	28	14 (10)	5 (10)	22 (17)	27 (15)
Zgony, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
SAE wymagające hospitalizacji, n (%)	21 (14)	13 (24)	12 (26)	13 (10)	4 (8)	21 (16)	25 (14)
TEAE prowadzące do wycofania z badania, n (%)	14 (9)	2 (4)	5 (11)	12 (9)	5 (10)	12 (9)	17 (9)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki, n (%)	60 (40)	22 (41)	24 (52)	49 (37)	15 (31)	58 (44)	73 (41)
<b>Najczęściej obserwowane TEAE (występujące u ≥10% każdej z kohort), n (%)</b>							
Senność	42 (28)	17 (32)	16 (35)	31 (23)	12 (25)	35 (27)	47 (26)
Zapalenie nosogardzieli	32 (22)	16 (30)	12 (26)	23 (17)	11 (23)	24 (18)	35 (19)
Zawroty głowy	18 (12)	7 (13)	6 (13)	17 (13)	5 (10)	18 (14)	23 (13)
Drażliwość	18 (12)	8 (15)	9 (20)	14 (10)	3 (6)	20 (15)	23 (13)
Gorączka	20 (13)	7 (13)	11 (24)	12 (9)	8 (17)	15 (11)	23 (13)
Wymioty	16 (11)	7 (13)	5 (11)	15 (11)	9 (19)	11 (8)	20 (11)

### 9.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W celu przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fycompa przeszukano strony internetowe EMA, FDA i URPL celem poszukiwania komunikatów na temat zgłaszanych działań niepożądanych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.07.2022 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fycompa.

#### ChPL Fycompa (data ostatniej aktualizacji 25.04.2022 r.)

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), zgłoszonych po podaniu perampanelu.

**Tabela 18. Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Fycompa (ChPL Fycompa)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, senność
	Często	Ataksja, dyzartria, zaburzenia równowagi, drażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja, gniew, lęk, stan splątania
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, nieostre widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców

Ponadto w ChPL Fycompa wskazano w sekcji „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, iż „U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu. W związku z tym, pacjentów (dzieci, młodzież i dorosłych) należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza”.

### 9.3. Ograniczenia badań i analizy

1. W kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego Lattanzi 2022 przedstawiono populację docelową jako: dorośli pacjenci z napadami częściowymi u których nie udało się uzyskać kontroli co najmniej jednym towarzyszącym ASM, jednakże badania włączone dla poszczególnych substancji dopuszczały również populację młodszą. Do badań przeprowadzonych dla perampanelu (badanie 304, badanie 305, badanie 306 oraz badanie 335) wiek populacji określono jako „12 lub starsi”. W badaniach dla brywaracetamu włączano pacjentów w wieku 16 do 70 r.ż. (Biton 2014, Ryvlin 2014) oraz 16 do 80 lat (Klein 2015). Badanie dla cenobamatu przeprowadzono w populacji 18-70 (Krauss 2019). Octan eslikarbazepiny oceniano w populacji  $>16$  (Sperling 2015) oraz  $>18$  r.ż. (Ben-Menachem 2010, Gil-Negel 2009, Elger 2009). Do badań oceniających lakozamid włączano pacjentów w wieku 16-70 (Hong 2016, Chung 2010, Halasz 2009) oraz 18-65 lat (Ben-Menachem 2007).
2. Dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa perampanelu w populacji poniżej 12 r.ż. pochodzą z niezaślepionego jednoramiennego badania (badanie 311).
3. Dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa perampanelu w populacji pacjentów z padaczką z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi pochodzą z badania kontrolowanego placebo. Nie zidentyfikowano dowodów w stosunku do aktywnego komparatora.
4. W metaanalizie Lattanzi 2022 przeprowadzono porównanie perampanelu z czterema komparatorami: brywaracetamem, lakozamidem, octanem eslikarbazepiny oraz cenobamatem. Z powyższych na refundowane są jedynie brywaracetam oraz lakozamid. Octan eslikarbazepiny sprowadzany jest w ramach importu docelowego (produkt Zebinix) Cenobamat na dzień zakończenia prac nad raportem znajdował się w trakcie oceny w Agencji.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia produkt Fycompa sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Zgodnie z pismem MZ PLD.45340.1281.2022.1.SG z dnia 16 maja 2022, w latach 2021-2022 sprowadzono łącznie 56 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Fycompa za łączną kwotę 28 304,08 zł. Łączna liczba pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którzy uzyskali refundację produktu Fycompa w powyższym okresie wyniosła 9 pacjentów. Poniższa tabela przedstawia dane wskazane przez MZ.

**Tabela 19. Zestawienie – import docelowy środków spożywczych we wskazaniu padaczka lekooporna z napadami ogniskowymi (w latach 2021-2022)**

Nazwa, substancja czynna	Fycompa, perampanel
Koszt za opakowanie produktu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg: 472,14 zł (28 tabletek)</li> <li>• 6 mg: 505,43 zł (28 tabletek)</li> <li>• 8 mg: 505,43 zł (28 tabletek)</li> <li>• 10 mg: 505,43 zł (28 tabletek)</li> <li>• 12 mg: 505,43 zł (28 tabletek)</li> <li>• 0,5 ml/ml : 396,30 zł (30 ml)</li> </ul>
Liczba unikalnych numerów PESEL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg: 0</li> <li>• 4 mg: 3</li> <li>• 6 mg: 3</li> <li>• 8 mg: 1</li> <li>• 10 mg: 1</li> <li>• 12 mg: 1</li> <li>• 0,5 ml/ml : 0</li> </ul>
Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg: 0</li> <li>• 4 mg: 1</li> <li>• 6 mg: 4</li> <li>• 8 mg: 0</li> <li>• 10 mg: 1</li> <li>• 12 mg: 2</li> <li>• 0,5 ml/ml : 0</li> </ul>
Liczba sprowadzonych opakowań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mg: 0</li> <li>• 4 mg: 3</li> <li>• 6 mg: 27</li> <li>• 8 mg: 0</li> <li>• 10 mg: 10</li> <li>• 12 mg: 16</li> <li>• 0,5 ml/ml : 0</li> </ul>
Łączna kwota refundacji	28304,08 zł

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

Ze względu na mnogość dostępnych opcji terapeutycznych odstąpiono od oszacowania udziałów w rynku poszczególnych technologii oraz potencjalnego przejęcia udziałów przez perampanel. Wpływ na budżet poszczególnych opcji przedstawiono jako koszt dzienny/miesięczny/roczny terapii na jednego pacjenta oraz na populację. Koszty terapii tła uznano za koszty nieróżniące w związku z czym odstąpiono od ich szacowania.

Przyjęto dane kosztowe przekazane przez MZ oraz dane dostępne w bazie EURIPID. Dawkę perampanelu należy dostosować indywidualnie, schematy różnią się w zależności od odpowiedzi oraz wieku i masy ciała pacjenta. Z tego względu do oszacowania kosztu terapii wykorzystano: DDD, średnią dzienną dawkę z badania 311 dla populacji w wieku <12 r.ż. oraz średnią dzienną dawkę z badania 307 dla populacji w wieku ≥ 12 r.ż.

Zgodnie z uzyskaną w trakcie prac opinią eksperta (prof. Barbara Błaszczyk) liczba pacjentów z analizowanym wskazaniem może wynosić ok 1600 osób. Ze względu na brak odpowiednich danych, nie możliwe było określenie struktury wieku w populacji.

Założenia i dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach wraz ze wskazaniem źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Dane wejściowe do szacunków wpływu na budżet**

Parametr	Wartość	Wariant	Źródło
Perampanel - dzienna dawka	8 mg	Podstawowy	DDD (WHOCC N03AX22)
	7 mg	Alternatywny	Średnia dawka z badania 311
	10,1 mg	Alternatywny	Średnia dawka z badania 307
Perampanel - Koszt za mg	3,41 zł	Podstawowy	Średnia cena za mg (Zlecenie MZ)
	██████	Alternatywny	Średnia cena za mg (EURIPID)
Populacja docelowa	1600 pacjentów/rok	Podstawowy	Opinia eksperta klinicznego – Prof. Barbary Błaszczyk

**Tabela 21. Koszt terapii perampanelem (w perspektywie NFZ)**

Dawkowanie	Cena	Koszt stosowania (na pacjenta)			Wydatki (na populację)		
		Dzienny	Miesięczny	Roczny	Dzienne	Miesięczne	Roczne
DDD	SOID	27,14 zł	826,14 zł	9 913,63 zł	43 427,25 zł	1 321 816,77 zł	15 861 801,29 zł
Badanie 307		34,30 zł	1 043,91 zł	12 526,91 zł	54 874,90 zł	1 670 254,68 zł	20 043 056,12 zł
Badanie 311		23,73 zł	722,43 zł	8 669,20 zł	37 975,98 zł	1 155 893, 96 zł	13 870 727,55 zł
DDD	EURIPID	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Badanie 307		██████	██████	██████	██████	██████	██████
Badanie 311		██████	██████	██████	██████	██████	██████

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztu za DDD technologii opcjonalnych wskazanych przez eksperta i innych produktów dostępnych w ramach importu docelowego w leczeniu padaczki lekoopornej.

**Tabela 22. Koszt za DDD technologii opcjonalnych (w perspektywie NFZ)**

Produkt/substancja	Cena za 1 mg [zł]	DDD*	Cena /DDD [zł]#
<b>Perampanel</b>	<b>3,41</b>	<b>8 mg</b>	<b>27,14</b>
Apydan (okskarbazepina) <sup>a</sup>	0,05	1 g	49,89
Depamide (walpromid) <sup>a</sup>	0,003 - 0,0036	1,5 g	4,77 – 5,31
Inovelon (rufinamid) <sup>a</sup>	0,03	1,4 g	41,89
Ospolot (sultiam) <sup>a</sup>	0,02 – 0,03	0,4 g	9-18 – 12,90
Petinimid (etosuksymid) <sup>a</sup>	0,007	1,25 g	8,89
Petnidan Saft (etosuksymid) <sup>a</sup>	0,011	1,25 g	13,96



Taloxa (felbamat) <sup>a</sup>	0,02	2,4 g	58,68
Zebinix (octan eslikarbazepiny) <sup>a</sup>	0,044	0,8 g	35,04
Synacthen Depot (tetrakozaktyd) <sup>a</sup>	22,79	0,25 mg	5,59
Zonegran (zonisamid) <sup>c</sup>	0,08	0,2 g	15,89
lewetyracetam <sup>b</sup>	0,001	1,5 g	1,50
brywaracetam <sup>b</sup>	0,126	0,1 g	12,60
lakoamid <sup>b</sup>	0,015	0,3 g	4,50
topiramet <sup>b</sup>	0,01	0,3 g	3,00
wigabatryna <sup>b</sup>	0,005	2 g	10,00

<sup>a</sup> obliczone na podstawie danych z raportu OT.4311.23.2020; <sup>b</sup> dane kosztowe z raportu refundacyjnego NFZ za okres styczeń – kwiecień 2022 r. <sup>c</sup> obliczone na podstawie danych z raportu OT.4311.11.2017; \* [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) # nie zawiera opłaty ryczałtowej (dot. leków z importu)

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLD.45340.1281.2022.1.SG (data wpłynięcia do AOTMiT: 16.05.2022 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Fycompa, *Perampanelum*, tabletki powlekane/zawiesina doustna, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.). Produkt Fycompa nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

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.

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego. Ocenia się, że na padaczkę choruje do 1% ludzi (w Polsce ok. 400 tys., na świecie 60-70 mln). Lekarz z reguły rozpoznaje padaczkę, gdy u chorego wystąpiły co najmniej dwa niesprovokowane napady padaczkowe, co oznacza, że napady nie były poprzedzone żadną konkretną sytuacją, nie były sprowokowane przez czynnik zewnętrzny.

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż z uwagi na mnogość proponowanych terapii, podstawą wyboru LPP powinna być znajomość jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych objawów niepożądanych. Z kolei do najczęściej wymienianych leków w odnalezionych rekomendacjach w terapii skojarzonej leczenia padaczki ogniskowej należą: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazapina, **perampanel**, lakozamid, walproniany, zonisamid i topiramát. Wśród metod nie farmakologicznych, które są rekomendowane w terapii padaczki lekoopornej najczęściej wskazywana jest dieta ketogeniczna, w szczególności u dzieci (niektóre wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania u dorosłych).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2022 r. do leków finansowanych u pacjentów z padaczką lekooporną należą: wigabatryna, tiagabina, topiramát, gabapentyna, lakozamid i brywaracetam.

W opinii analityków Agencji wyznaczenie technologii alternatywnych w niniejszym przypadku jest utrudnione, gdyż leczenie padaczki jest dobierane indywidualnie, według wieku pacjenta, dostępności produktów, profilu farmakologicznego czy historii leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty uznano, iż technologię alternatywną w ocenianych wskazaniach stanowią inne leki dostępne w ramach importu docelowego. Pozostałe leki są refundowane.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### Skuteczność

#### Pacjenci $\geq$ 12 r.ż. z padaczką lekooporną z napadami ogniskowymi

Dowody w ww. populacji pochodzą z publikacji **Lattanzi 2022** - przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową, do którego włączano badania oceniające leki przeciwpadaczkowe trzeciej generacji (perampanel, lakozamid, brywaracetam, cenobamat oraz octan eslikarbazepiny) w leczeniu padaczki lekoopornej z napadami ogniskowymi u dorosłych pacjentów. W przeglądzie uwzględniono główne badania rejestracyjne perampanelu (badanie 304, badanie 305, badanie 306 oraz badanie 335).

W zakresie odpowiedzi na leczenie, wg. miary SUCRA perampanel miał najniższe prawdopodobieństwo osiągnięcia najwyższej skuteczności ze wszystkich ocenianych terapii.

W zakresie całkowitego zaprzestania napadów padaczkowych, wg. miary SUCRA perampanel miał trzecie prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu, za cenobamatem oraz brywaracetamem.

#### Pacjenci $\geq$ 12 r.ż. z padaczką lekooporną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi

Dowody dla niniejszej populacji pochodzą z **Badania 332 (French 2015)** – randomizowanego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy III w którym oceniające skuteczność perampanelu

w leczeniu padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych pacjentów.

W **Badaniu 332** stwierdzono istotnie wyższą medianę procentowej zmiany częstości napadów na 28 dni (-38,4% vs -76,5%;  $p < 0,0001$ ) oraz istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których stwierdzono 50% redukcję częstotliwości napadów (39,5% vs 64,2%;  $p = 0,0019$ ).

W okresie podtrzymania dawki w badaniu, u 12,3% pacjentów w grupie placebo oraz u 30,9% pacjentów w grupie perampanelu stwierdzono uwolnienie od pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Brak jakichkolwiek napadów padaczkowych stwierdzono u 4,9% pacjentów w grupie placebo oraz 23,5% pacjentów w grupie perampanelu.

#### Pacjenci < 12 r.ż. z padaczką lekooporną z napadami ogniskowymi

Dowody w populacjach > 12 r.ż. (4 – 11) pochodzą z badania **Badanie 311 (Fogarasi 2020)** – jednoramiennego badania typu open-label, oceniającego skuteczność perampanelu w leczeniu padaczki lekoopornej z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi oraz napadami ogniskowymi.

W populacji ogólnej badania mediana procentowej redukcji częstości napadów FS i FBCTS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła odpowiednio: 40% (95%CI: 31%; 53%) oraz 95% (95%CI: 49%; 70%).

W subpopulacjach wg. wieku mediana procentowej redukcji częstości napadów FS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 43% (95%CI: 26%; 56%) w grupie 4 do <7 lat oraz 40% (95%CI: 31%; 53%) w grupie 7 do <12 lat.

Odsetki pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (100% odpowiedź) wyniosły: 11% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie FS, 12% dla napadów FS oraz 19% dla FBCTS.

Zgodnie z opinią autorów wyniki skuteczności badania 311 dot. populacji pacjentów z napadami ogniskowymi są spójne z wynikami wcześniejszych ocen perampanelu w populacjach młodzieży i dorosłych.

#### Pacjenci < 12 r.ż. z padaczką lekooporną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi

W populacji ogólnej badania mediana procentowej redukcji częstości napadów GTCS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła: 69% (95%CI: 18%; 100%).

W subpopulacjach wg. wieku mediana procentowej redukcji częstości napadów GTCS (na 28 dni) z poziomu bazowego wyniosła 57% (95%CI: -12.8%; 100%) w grupie 4 do <7 lat oraz 82% (95%CI: 18%; 100%) w grupie 7 do <12 lat.

Odsetki pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (100% odpowiedź) wyniosły: 16% dla jakichkolwiek napadów w kohorcie GTCS, 55% dla napadów GTCS.

Zgodnie z opinią autorów wyniki skuteczności **Badania 311** dot. populacji pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi są spójne z wynikami wcześniejszych ocen perampanelu w populacjach młodzieży i dorosłych.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Pacjenci ≥ 12 r.ż. z padaczką lekooporną z napadami ogniskowymi

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, wg. miary SUCRA perampanel miał czwarte prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu za placebo, lakozamidem i brywaracetamem.

W zakresie odsetka pacjentów, u których stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, wg. miary SUCRA perampanel miał czwarte prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszego miejsca w rankingu za placebo, lakozamidem i brywaracetamem.

#### Pacjenci ≥ 12 r.ż. z padaczką lekooporną z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 72% pacjentów w grupie placebo oraz 82,7% pacjentów w grupie perampanelu. Większość ze zdarzeń miała umiarkowane nasilenie (poważne zdarzenia stwierdzono u 6 pacjentów w każdej z grup). Do najczęściej raportowanych zdarzeń w grupie perampanelu (≥10%) należały: zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, senność i rozdrażnienie.

#### Pacjenci < 12 r.ż. z padaczką lekooporną

W całej populacji badania TEAE zaobserwowano u 89% (n = 160) osób a TEAE uznane za związane z perampanelem u 67% (n = 120) badanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Severe TEAE)

zaobserwowano u 8% pacjentów (n = 14), a poważnie zdarzenia niepożądane (ang. Serious TEAE) u 15% (n = 27). W trakcie badania zmarł jeden pacjent (1%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 10\%$  pacjentów z kohorty) były: senność (26%, n = 47), zapalenie nosogardzieli (19%, n = 35), zawroty głowy (13%, n = 23), drażliwość (13%, n = 23), gorączka (13%, n = 23) oraz wymioty (11%, n = 20).

Zgodnie z opinią autorów wyniki bezpieczeństwa **Badania 311** z napadami ogniskowymi są spójne z wynikami wcześniejszych ocen perampanelu w populacjach młodzieży i dorosłych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z informacją otrzymaną od eksperta klinicznego, potencjalnie perampanelem leczonych może być około 1600 pacjentów rocznie. W zależności od przyjętych źródeł danych (dawkowania oraz kosztowych) dzienny koszt stosowania perampanelu u jednego pacjenta kosztował będzie między 23,73 zł a [REDACTED]. Roczny koszt leczenia całej populacji wyniesie między 13 870 727,55 zł a [REDACTED].

### **Opinie ekspertów**

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię od jednej ekspertki – prof. dr hab. n. med. Barbary Błaszczuk. W opinii Pani Profesor do aktualnie stosowanych technologii medycznych w niniejszym wskazaniu zalicza się: lewetyracetam, brywaracetam, lakoamid, perampanel, eslikarbazepina oraz topiramát. Niemniej jednak Pani Profesor zaznacza, że „(...) wciąż poszukujemy nowych skuteczniejszych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu szczególnie padaczki lekoopornej. W porównaniu do powyższych terapii stosowanie perampanelu u chorych z ogniskową padaczką lekooporną w badaniach długoterminowych, jak również doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazują dużą skuteczność”. Z kolei do problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu Pani Profesor zalicza: „Brak uwolnienia od napadów w padaczce ogniskowej lekoopornej. Występuje ona dość często w populacji ludzi starszych. Nieskuteczna kontrola padaczki może skutkować: zwiększoną śmiertelnością z powodu stanu padaczkowego, zespołu SUDEP (nagłej niespodziewanej śmierci związanej z padaczką), urazami, wypadkami czy próbami samobójczymi, czy też dokonanymi samobójstwami. Skutkuje to również pogorszeniem jakości życia pacjentów, a także ich rodzin, zwiększonymi kosztami terapii, potencjalnego leczenia szpitalnego”. Pani Profesor proponuje następujące rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby w celu poprawy sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu: „(1) Głównym problemem w opiece nad pacjentami z padaczką lekooporną w Polsce jest dostęp do nowoczesnych leków przeciwpadaczkowych finansowanych ze środków publicznych. Ponieważ leczenie tych pacjentów wymaga indywidualizacji terapii konieczny jest szeroki dostęp do właściwej terapii dla konkretnego pacjenta, by zwiększyć jego szanse na zmniejszenie częstości napadów, a nawet uwolnienie od nich i poprawę jakości życia; (2) Ograniczony dostęp do lekarzy neurologów mających duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną; (3) brak ośrodków referencyjnych konsultujących pacjentów z padaczką lekooporną będących niejednokrotnie wyzwaniem dla lekarza”.

## 12. Źródła

Problem zdrowotny	
<b>eZDROWIE 2022</b>	Zdrowe dane. Świadczenia z rozpoznaniem padaczki, Warszawa. <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-z-rozpoznaniem-padaczki</a> [dostęp: 14.06.2022].
<b>Fiest 2017</b>	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. <i>Neurology</i> 88(3):296–303.
<b>Fisher 2014</b>	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. <i>Epilepsia</i> 55(4):475–482.
<b>ILAE 2017</b>	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. <i>Epilepsia</i> 58(4):512–521.
<b>NFZ 2020</b>	NFZ o zdrowiu Padaczka. Warszawa <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-padaczka?modSingleId=37688</a> [dostęp: 13.06.2022]
<b>Sánchez 2016</b>	Sánchez, S.; Rincon, F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. <i>J. Clin. Med.</i> 2016, 5, 71.
<b>Szczeklik 2021</b>	Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2021.
<b>Halczuk 2013</b>	Halczuk I., komentarz do artykułu "Nagły niespodziewany zgon w padaczce: mechanizmy, częstość występowania oraz zapobieganie". <i>Neurologia Praktyczna</i> 2013; 1(70): 33-36.
<b>Beghi 2015</b>	Beghi E, Giussani G, Sander JW. (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. <i>Epileptic Disorders</i> 17(3):243–253.
<b>Lhato 2005</b>	Lhato SD, Sander JWAS. (2005) Cause-Specific Mortality in Epilepsy. <i>Epilepsia</i> 46(s11):36–39.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>AAN/AES 2018</b>	Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., 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. <i>Neurology</i> , 91(2), 82–90.
	Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., 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. <i>Neurology</i> , 91(2), 74–81.
<b>ILAE 2013</b>	Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., Mattson, R., French, J. A., Perucca, E., Tomson, T., & ILAE Subcommittee on AED Guidelines (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. <i>Epilepsia</i> , 54(3), 551–563.
<b>Konsensus ekspertów Belgia 2021</b>	Paul Boon et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. <i>Acta Neurologica Belgica</i> (2021) 121:241–257 <a href="https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y">https://doi.org/10.1007/s13760-020-01488-y</a>
<b>NICE 2021</b>	NICE. (2021) Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline [CG137]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137</a> [dostęp: 17.06.2022].
<b>PTE 2019</b>	Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D, Nagańska E, Mazurkiewicz-Beldzińska M. (2019) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. <i>Journal of Epileptology</i> 27(Supplement 1):5–12.
<b>PTN 2020</b>	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. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 16(3):129–144.
<b>SIGN 2021</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management, maj 2021
<b>SIGN 2018</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2015) Diagnosis and management of epilepsy in adults. (SIGN publication no. 143). <a href="https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf">https://www.sign.ac.uk/media/1079/sign143_2018.pdf</a> [dostęp: 17.06.2022].

<b>CADTH 2016</b>	Perampanel, CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0458_complete_Fycompa_May-20-16_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0458_complete_Fycompa_May-20-16_e.pdf</a>
<b>CADTH 2013</b>	Perampanel, CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Fycompa_October-21-13_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Fycompa_October-21-13_e.pdf</a>
<b>HAS 2021</b>	Perampanel, Transparency Committee Summary, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/fycompa_02062021_summary_ct19032.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/fycompa_02062021_summary_ct19032.pdf</a>
<b>HAS 2016</b>	Perampanel, Transparency Committee Summary, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir71/fycompa_summary_ct15177.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir71/fycompa_summary_ct15177.pdf</a>
<b>SMC 2016</b>	Perampanel, Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-nonsubmission-120016/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-nonsubmission-120016/</a>
<b>SMC 2019</b>	Perampanel, Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-nonsub-smc2218/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-nonsub-smc2218/</a>
<b>SMC 2012</b>	Perampanel, Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-fullsubmission-81912/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-fullsubmission-81912/</a>
<b>SMC 2019</b>	Perampanel, Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-abbreviated-smc2172/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/perampanel-fycompa-abbreviated-smc2172/</a>
<b>G-BA 2014</b>	Perampanel, G-BA, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/</a>
<b>G-BA 2021</b>	Perampanel, G-BA, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/632/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/632/</a>
<b>G-BA 2021</b>	Perampanel, G-BA, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/633/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/633/</a>
<b>G-BA 2018</b>	Perampanel, G-BA <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/331/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/331/</a>
<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
<b>Lattanzi 2022</b>	Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Russo E, Del Giovane C, Silvestrini M, Brigo F. Third-Generation Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Drugs</i> . 2022 Feb;82(2):199-218. doi: 10.1007/s40265-021-01661-4. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35061214; PMCID: PMC8843918.
<b>Badanie 332</b>	French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, Trinka E, O'Brien TJ, Laurenza A, Patten A, Bibbiani F. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. <i>Neurology</i> . 2015 Sep 15;85(11):950-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930. PMID: 26296511; PMCID: PMC4567458.
<b>Badanie 311</b>	Fogarasi A, Flamini R, Milh M, Phillips S, Yoshitomi S, Patten A, Takase T, Laurenza A, Ngo LY. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. <i>Epilepsia</i> . 2020 Jan;61(1):125-137. doi: 10.1111/epi.16413. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912493; PMCID: PMC7004020.
<b>Inne źródła</b>	
<b>WHO N03AX22</b>	<a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX22">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX22</a>
<b>Raport OT.4311.23.2020 S ynacthen</b>	Synacthen, Synacthen Depot (tetrakozaktyd) we wskazaniach: padaczka lekooporna, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Westa, padaczka lekooporna pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, zespół Kinsbourne'a – zespół opsoklonie-mioklonie, zespół Landaua Kleffnera – zespół nabytej afazji z padaczką. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7119-287-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7119-287-2020-zlc</a>
<b>Raport NFZ</b>	NFZ za okres styczeń – kwiecień 2022 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8231.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8231.html</a>

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 6.06.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp perampanel/	2214
#2	perampanel.ti,ab,kw.	1441
#3	fycompa.ti,ab,kw.	33
#4	1 or 2 or 3	2270
#5	exp focal epilepsy/	54227
#6	exp drug resistant epilepsy/	6722
#7	uncontrolled.ti,ab,kw.	73722
#8	intractable.ti,ab,kw.	45984
#9	refractory.ti,ab,kw.	240293
#10	drug resistant.ti,ab,kw.	61976
#11	focal.ti,ab,kw.	232577
#12	partial.ti,ab,kw.	586494
#13	7 or 8 or 9 OR=10 OR=11 OR=12	1183269
#14	epilepsy.ti,ab,kw.	173044
#15	seizur*.ti,ab,kw.	204495
#16	14 OR=15	286438
#17	13 and 16	75775
#18	5 or 6 OR=17	100539
#19	4 and 18	1344
#20	limit 19 to embase	830

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 6.06.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	perampanel [Supplementary Concept]	439
#2	perampanel [Title/Abstract]	724
#3	fycompa [Title/Abstract]	21
#4	#1 or #2 or #3	731
#5	epilepsies, partial [MeSH Terms]	24 996
#6	drug resistant epilepsy [MeSH Terms]	3 292
#7	uncontrolled [Title/Abstract]	48 535
#8	intractable [Title/Abstract]	33 561
#9	refractory [Title/Abstract]	145 219
#10	drug resistant [Title/Abstract]	47 471
#11	focal [Title/Abstract]	168 575
#12	partial [Title/Abstract]	457 046
#13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	868 594
#14	epilepsy [Title/Abstract]	121 472
#15	seizur* [Title/Abstract]	135 652
#16	#14 or #15	200 737

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	#13 and #16	46 561
#18	#5 or #6 or #17	60 036
#19	#4 and #18	375

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 6.06.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	perampanel:ti,ab,kw	259
#2	fycompa:ti,ab,kw	5
#3	#1 or #2	260
#4	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	783
#5	MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees	145
#6	uncontrolled:ti,ab,kw	9 147
#7	intractable:ti,ab,kw	2 081
#8	refractory:ti,ab,kw	20 100
#9	drug resistant:ti,ab,kw	15 558
#10	focal:ti,ab,kw	5 423
#11	partial:ti,ab,kw	34 554
#12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	80 219
#13	epilepsy:ti,ab,kw	7 594
#14	seizur*:ti,ab,kw	9 232
#15	#13 or #14	12 814
#16	#12 and #15	4 173
#17	#4 or #5 or #16	4290
#18	#3 and #17	193