



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Lakozamid we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL**

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

Raport nr: OT.4321.23.2019

Data ukończenia: 11.06.2019 r.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 3 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 4 |
| 3. Wskazanie dowodów naukowych | 6 |
| 3.1. Terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej | 6 |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych..... | 6 |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy..... | 7 |
| 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej..... | 12 |
| 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 14 |
| 4. Źródła..... | 16 |
| 5. Załączniki..... | 17 |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 17 |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 19 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.20.2016, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 205/2016 z dnia 18.07.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej (ICD-10: C96.2).

Źródło: SRP 205/2016, raport BOR.434.20.2016

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zarejestrowane wskazanie

Lakozamid jest wskazany w monoterapii oraz w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.

Źródło: ChPL Vimpat (lakozamid), EMA/CHMP/775890/2017

2. Rekomendacje kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji nr BOR.434.20.2016, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono w dniu 31.05.2019 r. wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących leczenia padaczki.

Przeszukano następujące źródła:

- *Agency for Healthcare Research and Quality* (<https://www.ahrq.gov/>),
- *American Academy of Neurology (AAN)* (<https://www.aan.com>),
- *American Epilepsy Society (AES)* (<https://www.aesnet.org/>),
- *Australian Clinical Practice Guidelines* (<https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal>),
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>),
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre* (<https://kce.fgov.be/>),
- *GIN* (<https://www.g-i-n.net/>),
- *Institute for Clinical Systems Improvement* (<https://www.icsi.org/guidelines/>),
- *Polskie Towarzystwo Epileptologii* (<http://www.epilepsy.org.pl/>),
- *Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych* (<http://www.ptnd.pl/>),
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>),
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/guidance>),
- *Trip DataBase* (<http://www.tripdatabase.com>),
- *Medycyna Praktyczna*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia padaczki u dzieci.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| AAN/AED 2018 r. | <p>Dokument stanowi uaktualnienie wytycznych z 2004 roku, które dotyczą leczenia nowo zdiagnozowanej padaczki ogniskowej lub uogólnionej.</p> <p>W przypadku padaczki ogniskowej eslikarbazepina i lakozamid (u pacjentów pediatrycznych wieku ≥ 4 lat) może być stosowany dodatkowo lub jako monoterapia.</p> <p>Wytyczne zwracają uwagę, iż obecnie brak badań wysokiej jakości, które potwierdziłyby skuteczność stosowania lokozamidu u pacjentów z nowymi napadami padaczkowymi.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</u></p> <p><u>Konflikt interesów: informacje dotyczące konfliktu interesów dostępne na stronie www.aan.com.</u></p> |
| National Institute for Health and Care Excellence NICE 2012 (aktualizacja z 2018 r.) (UK) | <p>Strategia leczenia z wykorzystaniem AED (leki przeciwpadaczkowe) powinna być zindywidualizowana w zależności od rodzaju napadu, zespołu padaczki, jednoczesnego leczenia, stylu życia oraz preferencji pacjenta i / lub opiekunów.</p> <p>Wytyczne wskazują na możliwe zastosowanie lakozamidu w leczeniu napadów ogniskowych w przypadku, gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana, w ramach leczenia wysokospecjalistycznego (leczenie III rzutu).</p> <p><u>Leczenie napadów ogniskowych u dzieci, młodzieży i dorosłych:</u></p> <p>- I rzut leczenia: karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, kwas walproinowy</p> <p>W leczeniu I rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki zalecają stosowanie karbamazepiny lub lamotryginy. Lewetyracetam nie jest rekomendowany ze względu na wysokie koszty leczenia. Stosowanie lewetyracetamu, okskarbazepiny lub kwasu walproinowego jest wskazane, jeśli karbamazepina lub lamotrygina okażą się nieskuteczne lub nietolerowane. Jeśli pierwszy zastosowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny, należy zaproponować jeden z 5 wymienionych leków jako leczenie alternatywne.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia wspomagającego należy rozważyć w przypadku, gdy leczenie drugim lekiem przeciwpadaczkowym jest nieskuteczne.</p> |

| Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|------------------|---|
| | <p><u>Leczenie wspomagające napadów ogniskowych u dzieci, młodzieży i dorosłych opornych na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - W terapii wspomagającej padaczki lekoopornej zaleca się stosowanie karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetyracetamu, okskarbazepiny, kwasu walproinowego lub topiramatu, jeśli leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. - W przypadku gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana należy rozważyć skierowanie na wyskospecjalistyczne leczenie padaczki. Jako leki przeciwpadaczkowe, których stosowanie można rozważyć w ramach leczenia wyskospecjalistycznego wskazuje się: eslikarbazepinę, lakozamid, fenobarbital, fenytoinę, pregabalinę, tiagabinę, wigabatrynę lub zonisamid <p><u>Sila rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</u></p> <p><u>Konflikt interesów: szczegółowe informacje zamieszczono na stronie: https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/policies-and-procedures</u></p> |

3. Wskazanie dowodów naukowych

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

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatu lakozamid w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.05.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.20.2016. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania informacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci poniżej 16 lat z padaczką ogniskową

Interwencja: lakozamid (udział pacjentów pediatrycznych: $\geq 50\%$ pacjentów w kohorcie)

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy badań eksperymentalnych, obserwacyjnych i opisowych oraz badania eksperymentalne, obserwacyjne i opisowe.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji. Wykluczano doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny dotyczący skuteczności lakozamidu u dzieci i młodzieży z padaczką oporną na leczenie i stanem padaczkowym opornym na leczenie. Odnaleziono 5 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia.

Odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący wyników badania RCT dot. stosowania lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 4 lata. Badanie zostało zakończone w 2018 r., jednak do dnia wyszukiwania nie opublikowano pełnego tekstu badania.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| <p>Ferreira 2018</p> <p>Źródło finansowania: UCB Pharma</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p>Prospektywne badanie II fazy, międzynarodowe, otwarte, ze zmiennym dawkowaniem (ang. fixed-titration trial), prowadzone w Belgii, Meksyku i Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerowanej dawki lakozamidu w populacji pediatrycznej z padaczką ogniskową</p> <p>Interwencja: Lakozaamid w dawce od 4 do 12 mg/kg/dzień dodany do max. 3 innych leków przeciwpadaczkowych (lewetyracetam, lamotrygina, okskarbazepina, kwas walproinowy, fenobarbital topiramata)</p> <p>Okres obserwacji: Maksymalny czas trwania 13 tygodni</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 1 miesiąc do ≤ 17 lat; potwierdzona padaczka ogniskowa (niekontrolowana pomimo leczenia dwoma lub większą ilością leków przeciwpadaczkowych (AED ang. antiepileptic drugs); dwa lub więcej napady padaczkowe na 4 tygodnie przed włączeniem do badania; zastosowany od jednego do trzech AED przez co najmniej 1 tydzień przed włączeniem do badania <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> uogólnione napady padaczkowe napad padaczkowy w ciągu 6 miesięcy (pacjenci w wieku ≥ 2 lat) przed włączeniem do badania lub w ciągu miesiąca (w przypadku pacjentów w wieku < 2 lat) klinicznie istotna nieprawidłowość elektrokardiogramu (EKG), istotna hemodynamicznie choroba serca, zaburzenie rytmu serca wymagające leczenia kanalopatia sodowa <p>Liczba pacjentów: 74 pacjentów z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> 15 pacjentów w wieku 1 miesiąca do 4 lat 23 pacjentów w wieku od 4 - 12 lat 9 pacjentów od 12 lat do 17 lat | <p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w częstotliwości napadów (mierzona w ciągu 28 dni od rozpoczęcia badania) odsetek pacjentów z $\geq 25\%$ pogorszeniem brak zmiany między $< 25\%$ poprawa, a $< 25\%$ pogorszeniem $\geq 50\%$ redukcja; $\geq 75\%$ redukcja częstotliwości napadów ocena nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia – ang. Clinical Global Impression (CGI) <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane zakończenie badania z powodu zdarzeń niepożądanych zaburzenia hematologiczne wyniki badań biochemicznych wyniki badania moczu i badań endokrynologicznych wyniki EKG wyniki parametrów życiowych; wyniki badań fizykalnych i neurologicznych |

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>Ngampoopun 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p>Jednośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie. Prowadzone od kwietnia 2016 r. do marca 2018 r. w szpitalu Phramongkutklao w Tajlandii, na populacji azjatyckiej.</p> <p>Interwencja:</p> <p>Średnia dawka początkowa lakozamidu wynosiła 227 mg (8,3 mg / kg / dawkę)</p> <p>Średnia dzienna dawka podtrzymująca wynosiła 249 mg (4,6 mg / kg / dawkę).</p> <p>Lakozamid podawany był dożylnie, a następnie doustnie. Lakozamid dodany do max. 5 innych leków przeciwpadaczkowych (lewetyracetam, klonazepam, kwas walproinowy, topiramata, diazepam, klobazam, perampnel, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina)</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 18 lat pacjenci ze stanem padaczkowym i/lub ostrymi powtarzalnymi napadami padaczkowymi brak kontroli nad napadami padaczkowymi po zastosowaniu leków przeciwpadaczkowych przeciwwskazanie do stosowania innych leków przeciwpadaczkowych <p>Liczba pacjentów:</p> <p>12 pacjentów spełniło kryteria włączenia, ale 1 wykluczono z powodu niezgodności z terapią</p> | <p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> różnica w częstotliwości napadów padaczkowych po 24 godzinach i tygodniu od podania dożylnie lakozamidu w porównaniu z częstością napadów przed rozpoczęciem badania (w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania) redukcja >75% stan wolny od napadów padaczkowych redukcja >50% redukcja <50% (została zdefiniowana jako nieskuteczność) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane pojawiające się w ciągu 48 godzin i tygodniu po podaniu dożylnym lakozamidu |
| <p>Rüegger 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu w populacji pediatrycznej.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2016 r.-czerwiec 2016 r.</p> <p>Interwencja:</p> <p>Lakozamid podawany doustnie.</p> <p>Średni czas trwania leczenia lakozamidem (od rozpoczęcia terapii lakozamidem do chwili przerwania lub ostatniej obserwacji) wynosił 12 miesięcy (1,2;66 miesięcy; IQR: 5,5;40).</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <p>dzieci obserwowane klinicznie od 12 miesięcy</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>107 dzieci: 57 pacjentów z padaczką ogniskową, 50 pacjentów z padaczką uogólnioną.</p> <p>Średni wiek przy rozpoczęciu stosowania lakozamidu wynosił 9,9 lat (6,7;13,7).</p> | <p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana w częstotliwości napadów padaczkowych (zmniejszenie, pacjent wolny od napadów, niezmienione, zwiększenie lub nieokreślone) wpływ rodzaju padaczki i obecności chorób współtowarzyszących na długość leczenia i tolerancję terapii lakozamidem przerwanie terapii (przyczyna) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane |
| <p>Rosati 2018</p> <p>Źródło finansowania: Brak informacji</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p>Badanie retrospektywne</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2011-sierpień 2015</p> <p>Interwencja: 57 pacjentów (64,7%) z oporną padaczką otrzymywało dodatkowo lakozamid</p> <p>18 pacjentów (20,5%) z uogólnionymi jak i ogniskowymi napadami padaczkowymi</p> <p>13 pacjentów (14,8%) miało padaczkę uogólnioną</p> <p>Dawkowanie: Lakozamid: 2–3 mg/kg/dzień z przyrostami co tydzień, maksymalnie do 5–10 mg / kg / dzień, w oparciu zarówno o wiek, jak i masę ciała.</p> | <p>Kryteria włączenia:</p> <p>- pacjenci poniżej 18 roku życia, u których rozpoznano padaczkę oporną na leczenie.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>- 88 osób (41 kobiet) w wieku od 4 miesięcy do 18 lat.</p> | <p>Pierwszorzędowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedz na leczenie przeżycie wolne od nawrotu choroby <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie zdarzeń niepożądanych częstość występowania napadów padaczkowych |

| | | | |
|---|---|---|--|
| <p>Sanmarti-Vilaplana 2018</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>UCB Pharma</p> <p>Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p> | <p>Badanie retrospektywne, stanowiące analizę retrospektywną, w której oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo lakozamidu (LCM) u dzieci i młodzieży z padaczkami opornymi na leczenie.</p> <p>Czas trwania badania: średni czas leczenia w 12-miesięcznym okresie leczenia wynosił 10,7 miesiąca (95%CI: 10,1;11,2).</p> <p>Interwencja: średnia dawka lakozamidu wynosiła 6,7 mg/kg/dzień</p> <p>Schemat dawkowania:</p> <p>3x dziennie -59,7% pacjentów</p> <p>2x dziennie -39,2 % pacjentów</p> <p>1x dziennie- 1,1% pacjentów</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dzieci w wieku poniżej 18 lat z oporną na leczenia padaczką ogniskową</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>- 191 pacjentów (około 55% to mężczyźni)</p> | <p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Odpowiedz na leczenie - redukcja ilości napadów padaczkowych - przeżycie wolne od nawrotu choroby (napadów padaczkowych) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - występowanie zdarzeń niepożądanych |
|---|---|---|--|

Tabela 3. Opis i wyniki przeglądu systematycznego *Ortiz de la Rosa 2018*

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|---|--|
| <p>Johann Sebastian Ortiz de la Rosa 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak specjalnej dotacji (autorzy badania zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów)</p> | <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i tolerancji lakozamidu w ogniskowej i uogólnionej padaczkowej lekoopornej, stanach padaczkowych opornych na leczenie w populacji pediatrycznej.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> styczeń 2008/2017 (bazy objęte wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, Google Scholar i Scielo)</p> | <p><u>Populacja:</u> pacjenci pediatryczni z ogniskową i uogólnioną padaczką lekooporną lub stanem padaczkowym opornym na leczenie</p> <p><u>Interwencja:</u> lakozamid</p> <p><u>Komparatory:</u> dowolne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lakozamidu u dzieci z padaczką lekooporną i opornym na leczenie stanem padaczkowym</p> <p><u>Metodyka:</u> retrospektywne i prospektywne kohorty, serie i opisy przypadków oceniające skuteczność lakozamidu u pacjentów w wieku <21 lat. Wykluczono badania z mieszkana populacją (dzieci i dorośli), które nie dostarczały osobnych danych o uczestnikach pediatrycznych</p> <p><u>Inne:</u> włączono wszelkie publikacje niezależnie od języka lub kraju publikacji</p> | <p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono 26 badań. Większość pacjentów miała padaczkę ogniskową (75%), 20% miało padaczkę uogólnioną, a 5% populacji miało stan padaczkowy. Wiek badanych pacjentów wahał się od 4 tygodni do 21 lat, większość badanych miała 16 lub mniej lat (92%).</p> <p>Padaczka lekooporna:</p> <p><u>Skuteczność:</u> 757 pacjentów cierpiało na padaczkę lekooporną. 79% cierpiało na padaczkę ogniskową a 21 % na padaczkę uogólnioną. Czterdzieści osób miało zespół Lennox-Gastaut, zaś 8 osób cierpiało na padaczkę z ciągłymi zespołami iglicy-fali podczas wolnofalowego snu. Lakozamid podawano doustnie w postaci syropu lub tabletek dwa razy dziennie u wszystkich pacjentów. Dzieci zazwyczaj przyjmowały niższą dawkę, którą zwiększano co tydzień. Średnia dawka podtrzymująca wynosiła 7,2 mg/ kg/ dobę (zakres 1–20 mg /kg /dobę). Częstotliwość napadów w ciągu 1-3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia była używana jako punkt wyjściowy do obliczenia szybkości redukcji napadów. Średni okres obserwacji wynosił 10,23 (1–53) miesięcy, zmniejszenie częstości napadów o ≥50% wystąpiło u połowy pacjentów (50,07%) zaś 23,62% pacjentów było wolnych od napadów padaczkowych. Rastogi et al. w publikacji stwierdził znaczącą różnicę pomiędzy uogólnionymi i ogniskowymi grupami padaczkowymi. W kohorcie padaczki ogniskowej lakozamid był skuteczny w leczeniu u 62%, a tylko 25% w przypadku padaczki uogólnionej. Odnalezione dwa badania porównały redukcję napadów w pierwszym i 12 miesiącu leczenia w tej samej populacji z padaczką ogniskową. Odnotowano wyraźną różnicę w średniej ważonej stopie redukcji napadów po 28 dniach (70%) w porównaniu z wynikami po roku obserwacji (38%).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane wystąpiły w 18-59% przypadków. Kilku pacjentów musiało mieć zmniejszone dawki leku ze względu na wystąpienie skutków ubocznych (ang. side effect), jednakże kontynuowano stosowanie leku. Wszystkie zdarzenia niepożądane były tolerowane lub ustępowały po redukcji wielkości dawki, zaś niekiedy dopiero po odstawieniu leku. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zawroty głowy, senność, ból głowy, nastrój i zmiany zachowania (w tym drażliwość, depresja, płacz, wybuchy behawioralne, zmiany osobowości i myśli samobójcze), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności, niestrawność, dyskomfort w jamie brzusznej i / lub wymioty), zaburzenia widzenia lub oczne (w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, oczopląs), brak apetytu / utrata masy ciała i zaburzenia poruszania się, w tym ataksja, niestabilność i trudności z chodzeniem. W rzadkich przypadkach (2,1%) zgłaszano pogorszenie napadów; zjawisko to</p> |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------|----------|-------------------|---|
| | | | <p>występowało częściej u pacjentów z padaczką uogólnioną (7%) niż padaczka ogniskowa (0,99%) $p < 0,05$.</p> <p>Dwa z 26 badań wykazały dowody na związek między niepowodzeniem leczenia lakozamidem, a równoczesnym leczeniem blokującym AED kanałem sodowym.</p> <p>Na podstawie publikacji McGinnis et al. wykazano, że wielkość dawki nie była związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych, jednakże ustalono, że im więcej leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych przez pacjenta (trzy lub więcej), tym bardziej prawdopodobne, że będą wstrzymywać lakozamid.</p> <p>Stan padaczkowy:</p> <p>Przeglądu dokonano na podstawie 7 publikacji badań retrospektywnych. Łącznie udział wzięło 40 pacjentów w wieku od 4 tyg. życia do 17 lat. Średnia dawka nasycająca wynosiła 6,2 mg/ kg. Średnią skuteczność lakozamidu oceniono po 36 godzinach od przyjęcia. Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych o 50% osiągnięto w 70% przypadków.</p> <p>Zdarzenia niepożądane, związane z dożylnym podawaniem lakozamidu występowały w mniej niż 10%. Niektóre z włączonych badań do przeglądu, sugerowały, że lakozamid byłby bardziej skuteczny u dzieci, gdyby był podawany już w drugiej linii leczenia.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>Stosowanie lakozamidu u dzieci off-label wyjaśnia ograniczoną liczbę przypadków opisanych w literaturze. Ponadto we wszystkich badaniach stosowano lek jako terapię wspomagającą, co może prowadzić do stronniczego oszacowania skuteczności. AED są mniej skuteczne w zatrzymywaniu SE, gdy są używane jako ostatni wybór leczenia. Aktualne dowody wskazują, że lakozamid jest dobrym rozwiązaniem u dzieci z ogniskową lekooporną padaczką i opornym na leczenie stanem padaczkowym jako terapią wspomagającą, biorąc pod uwagę jego skuteczność w kontroli napadów i profil bezpieczeństwa.</p> |

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Ferreira 2018

W każdej z grup odnotowano niewielkie procentowe zmniejszenie ogólnej częstotliwości napadów po 28 dniach od rozpoczęcia badania. Ogólny odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie częstości napadów ogniskowych o $\geq 50\%$ w ciągu 28 dni od rozpoczęcia badania wyniósł 21,7% (10 z 46 pacjentów), z czego 13% pacjentów (6 z 46) osiągnęło poprawę $\geq 75\%$.

Ngampoopun 2018

Ostre napady padaczkowe występowały u 9 pacjentów (81,8%), 2 pacjentów (18,2%) miało niedrgawkowe napady padaczkowe. Wiek pacjentów wynosił od 7 do 16 lat, mediana 11 lat, odsetek kobiet 72,7%. Spośród wszystkich pacjentów 36,3% miało zdiagnozowaną padaczkę ogniskową, a u 27,2% zespół Lennox-Gastaut.

U wszystkich pacjentów Dodanie lakozamidu dożylnie zmniejszyło częstotliwość napadów w ciągu 24 godzin od podania. Na koniec badania u 8 pacjentów (72,7%) nastąpiła redukcja $>50\%$ w częstotliwości napadów padaczkowych, a u 1 pacjenta stwierdzono stan wolny od napadów padaczkowych. Wyniki były istotne statystycznie.

U 1 pacjenta ze zdiagnozowaną neuronalną lipofuscynozą ceroidową, która jest oporna na inne leki przeciwpadaczkowe wykazano 85% redukcję częstości napadów padaczkowych po zastosowaniu lakozamidu w ciągu 24 godzin. Na koniec badania redukcja częstotliwości napadów wyniosła 70%.

Rüegger 2018

W grupie pacjentów z padaczką ogniskową, 1 dziecko pozbyło się napadów, u 27 (47%) nastąpiło zmniejszenie częstotliwości, u 23 dzieci (40%) nie wystąpiła zmiana. Napady pojawiały się częściej u 2 pacjentów (4%), a dla 4 pacjentów (7%) nie określono częstotliwości napadów.

Wśród dzieci z padaczką ogniskową, u których napady pogorszyły się, 1 pacjent miał napady toniczne, a drugi skurcze i ogniskowe napad czuciowe.

Rosati 2018

Odnaleziono publikację (Rosati 2018) stanowiącą analizę retrospektywną, w której oceniano długoterminową skuteczność i tolerancję lakozamidu (LCM) jako leczenia wspomagającego u dzieci i młodzieży z padaczkami opornymi na leczenie.

Trzydziestu czterech pacjentów (38,6%) odpowiedziało na leczenie, a średni czas do nawrotu wynosił 48 miesięcy. Dziewięć z 34 respondentów było wolnych od napadów (26,4%). U 34 respondentów przeżycie wolne od nawrotu wynosiło 94,1% po 6 miesiącach, 84,8% po 12 miesiącach, 66,8% po 36 miesiącach i 31,3% po 72 miesiącach. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów z padaczką ogniskową, uogólnioną i złożoną wynosiła odpowiednio 45, 49 i 37 miesięcy. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w czasie do nawrotu w odniesieniu do padaczki i typu napadu, czasu trwania i przebiegu padaczki oraz liczby i rodzaju AEDs (blokerów kanału sodowego w porównaniu z innymi) stosowanych dodatkowo.

Dla wszystkich 88 pacjentów prawdopodobieństwo pozostania na LCM bez dodatkowego leczenia wyniosło 74,4% po 6 miesiącach, 47,7% po 12, 27,9% po 24, 18,0% po 48 i 8,2% po 72 miesiącach obserwacji. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w czasie retencji w odniesieniu do padaczki i typów napadów, czasu trwania i przebiegu padaczki oraz liczby i rodzaju AEDs (blokerów kanału sodowego w porównaniu z innymi) stosowanych dodatkowo.

Sanmartí-Vilaplana 2018

Najczęstszą przyczyną odstawienia leku był brak skuteczności (n = 22; 11,5%) i pogorszenie napadów (n = 19; 9,9%).

Skuteczność oceniono u 187 pacjentów. Okresy bez napadów padaczkowych wzrosły i wynosiły odpowiednio 9,7%, 11,8% i 16,0% po 3, 6 i 12 miesiącach. Zmniejszenie napadów po 3 miesiącach o $\geq 75\%$ zaobserwowano u 26,5% pacjentów zaś redukcja o $\geq 50\%$ wystąpiła u 37,3% badanych. Po 12 miesiącach odsetek ten zwiększył się do 36,4% i 44,4%. Redukcja napadów do 50% zaobserwowano u 49,2% pacjentów po 3 miesiącach, 46,5% po 6 miesiącach, zaś po 12 miesiącach wyniósł 48,1%.

Dawka lakozamidu, przy której uzyskano odpowiedź wynosiła 6 mg/kg/ dobę (zakres: 1,3 - 12 mg/kg/dzien; 95% CI: 5,7;6,3). Podczas przeprowadzonego badania, odpowiedź uzyskano u 119 pacjentów. Średni czas

uzyskania odpowiedzi wynosił 1,6 miesiąca. Po przeanalizowaniu tego wyniku, okazało się, że pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej ≤ 2 inne leki przeciwpadaczkowe, osiągnęli wyższe wskaźniki odpowiedzi niż pacjenci, którzy otrzymywali więcej niż 2 inne AEDs.

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży na podstawie ChPL

Dane dotyczące skuteczności lakozamidu u dzieci w wieku co najmniej 4 lata ekstrapolowano na podstawie danych dotyczących młodzieży i dorosłych z napadami częściowymi, u których spodziewana była podobna odpowiedź, jeśli zastosowano dawkowanie odpowiednie dla dzieci (zgodne z ChPL) i wykazano bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność potwierdzoną na zasadach ekstrapolacji opisanych powyżej potwierdzono w podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Badanie składało się z 8-tygodniowego okresu wstępnego, po którym następował 6-tygodniowy okres stopniowego zwiększania dawki. Kwalifikujący się pacjenci leczeni byli stałym schemacie z zastosowaniem od 1 do nie więcej, niż 3 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, u których nadal wystąpiły co najmniej 2 częściowe napady drgawkowe w okresie 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Faza bez napadów drgawkowych trwała krócej, niż 21 dni w okresie 8 tygodni przed włączeniem do badania. Zastosowano randomizację włączając pacjentów do grupy placebo (n=172) lub grupy leczonej lakozamidem (n=171).

Podawanie leku rozpoczynano od dawki 2 mg/kg mc./dobę u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub od dawki 100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg, w dwóch dawkach podzielonych. W okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę lakozamidu zwiększano w odstępach tygodniowych o 1-2 mg/kg mc./dobę, u uczestników o masie ciała poniżej 50 kg lub o 50-100 mg/dobę u uczestników o masie ciała od 50 kg do uzyskania docelowego zakresu dawek stosowanych w leczeniu podtrzymującym.

Aby zakwalifikować się do włączenia do 10-tygodniowego okresu leczenia podtrzymującego, uczestnicy musieli osiągnąć minimalną docelową dawkę dla ich kategorii wagowej w ostatnich 3 dniach okresu zwiększania dawki. W okresie leczenia podtrzymującego badani musieli pozostać na stałej dawce lakozamidu lub byli wycofywani i włączani do zaślepionego okresu modyfikacji dawki.

Odnotowano statystycznie istotną ($p=0,0003$) i klinicznie znaczącą redukcję częstości występowania napadów częściowych w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego w grupie lakozamidu w porównaniu z grupą placebo. Redukcja w porównaniu z placebo w analizie kowariancji wyniosła 31,72% (95% CI: 16,342;44,277).

Ogólny odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie częstości występowania napadów częściowych o co najmniej 50% w ciągu 28 dni od początku badania do okresu leczenia podtrzymującego wyniósł 52,9% w grupie lakozamidu i 33,3% w grupie placebo.

Ocena jakości życia określona przy użyciu pediatrycznego kwestionariusza oceny jakości życia wskazała, że pacjenci w obu grupach (lakozamidu i placebo) mieli podobną i stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem podczas całego okresu leczenia.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ferreira 2018

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 89,4% (42/47) pacjentów. Wyniki były podobne w każdej z podgrup wiekowych: 93,3% pacjentów (14 z 15) w wieku <4 lat i 82,6% (19 z 23) w wieku 4–12 lat.

U 100% pacjentów (9 z 9) w wieku 12–17 lat. najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane takie jak: wymioty u 21,3% (10/47), biegunka 14,9% (7/47) oraz senność 12,8% (6/47). U 59,6% pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane powiązane ze stosowaniem lakozamidu, jednak zwiększenie dawki lakozamidu nie było powiązane ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Z powodu zdarzeń niepożądanych badanie zakończyło 23 pacjentów 42,6%. Z powodu wymiotów 4 pacjentów (8,5%), z powodu zawrotów głowy i senności 3 pacjentów (6,4%). U 18 pacjentów (90%) zdarzenia te zostały powiązane bezpośrednio z podawaniem lakozamidu.

U 6 pacjentów wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Trzech pacjentów miało ciężkie zdarzenie niepożądane związane z wystąpieniem stanu padaczkowego (tylko u 1 pacjenta w wieku 2 lat stan padaczkowy utrzymujący się 1 dzień powiązane ze stosowaniem lakozamidu, pacjent został wykluczony z badania).

U jednego pacjenta w wieku 2 lat z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych w przeszłości, stwierdzono 1 dzień po przerwaniu podawania lakozamidu podwyższony poziom aminotransferazy i fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny utrzymywało się w normie. To zdarzenie niepożądane nie uznano za poważne.

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia. Mediana wzrostu czasu trwania odstępu PQ mierzona po zakończeniu badania w porównaniu z wartością początkową, wyniosła 6,4 ms (16,5; 28,2 ms). Największe wzrost wystąpiło w grupie pacjentów 12 – 17 lat, jednak nie uznano go za istotny klinicznie mediana=16,5 ms (-6,4;-28,2 ms).

Wyniki bezpieczeństwa były ogólnie zgodne z obserwowanymi w badaniach u dorosłych i odnotowano nowych zdarzeń niepożądanych.

Ngampoopun 2018

U jednego pacjenta wystąpiła bradykardia bez przedłużenia odcinka PQ. Pozostali pacjenci bez zdarzeń niepożądanych.

Rüegger 2018

Do przyczyn przerwania terapii lakozamidem przed upływem 12 miesięcy zaliczono brak skuteczności stwierdzony u 25 pacjentów (66%), zdarzenia niepożądane u 7 (18%), nasilające się napady padaczkowe u 2 pacjentów (5%), brak napadów po operacji u 3 dzieci (8%) oraz koszt terapii u 1 pacjenta (3%). Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia, obejmowały letarg, niestabilność, zmęczenie, wymioty, świąd, wysypkę i agresja. U 7 dzieci stwierdzono niewielkie działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty, zmianę zachowania, drażliwość i senność. Typ padaczki i choroby współistniejące nie były związane z przerwaniem leczenia.

Rosati 2018

Zdarzenia niepożądane zgłaszano u 11 pacjentów (12,5%) i doprowadziły do przerwania terapii LCM u 10 z nich. Najczęstszymi AE były zmiany dermatologiczne (4/11) i behawioralne (3/11).

Sanmartí-Vilaplana 2018

Przez cały okres leczenia lakozamidem u 28,8% pacjentów (55/191) wystąpiły zdarzenia niepożądane. Najczęściej był to wzrost liczby napadów padaczkowych, który wystąpił u 28 pacjentów (14,4%). Inne działania niepożądane to podwójne widzenie (10 pacjentów; 5,2%), zawroty głowy (7 pacjentów; 3,7%), ataksja (4 pacjentów; 2,1%), senność (4 pacjentów; 2,1%), drażliwość / lęk / impulsywność (3 pacjentów; 1,6%), psychoza (3 pacjent; 1,6%), zaburzenie zachowania (1 pacjent; 0,5%), pobudzenie psychomotoryczne (1 pacjent; 0,5%), nietolerancja żołądka (1 pacjent; 0,5%), wymioty (1 pacjent; 0,5%), oczopląs (1 pacjent; 0,5%), dyskomfort w okolicy pępka (1 pacjent; 0,5%) i parcie na mocz (1 pacjent; 0,5%).

Średnia dawka, przy której odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych wynosiła $5,1 \pm 1,4$ g/kg/dobę.

Profil bezpieczeństwa lakozamidu na podstawie ChPL

Profil bezpieczeństwa stosowania lakozamidu w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo i otwartych (n=408) w terapii wspomagającej u dzieci w wieku od 4 lat był zgodny z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych pacjentów, jednakże częstość występowania niektórych działań niepożądanych (senność, wymioty, drgawki) była większa. W populacji dzieci i młodzieży zgłaszano też dodatkowe działania niepożądane (zapalenie nosogardła, gorączka, zapalenie gardła, osłabienie apetytu, letarg i zmiany zachowania): zapalenie nosogardła (15,7%), wymioty (14,7%), senność (14,0%), zawroty głowy (13,5%), gorączka (13,0%), drgawki (7,8%), osłabienie apetytu (5,9%), zapalenie gardła (4,7%), letarg (2,7%) i zmiany zachowania (1,7%).

Co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u łącznie 67,8% pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej lakozamid i 58,1% przydzielonych losowo do grupy placebo.

Funkcjonowanie behawioralne, poznawcze i emocjonalne oceniane przy użyciu kwestionariusza Achenbacha CBCL (ang. The Child Behavior Checklist) i kwestionariusza BRIEF na początku badań oraz w ich trakcie, okazało się na ogół stabilne.

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 05.06.2019 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów niż te wymienione w raporcie Agencji BOR.434.20.2016.

4. Źródła

| Rekomendacje kliniczne | |
|--------------------------------|--|
| AAN/AED 2018 r. | Kanner A et al.: Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy, <i>Neurology</i> , Volume 91, Number 2, July 10, 2018, doi:10.1212/WNL.0000000000005755 |
| NICE 2018/2019 | NICE Guidance. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137] Published date: January 2012. Last updated: April 2018. |
| Badania pierwotne i wtórne | |
| FERREIRA 2018 | Ferreira JA et al.: Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures-an open-label trial, <i>Seizure: European Journal of Epilepsy</i> (2019), https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.016 |
| NGAMPOOPUN 2018 | Ngampoopun m et al.: Effectiveness and Adverse Effect of Intravenous Lacosamide in Nonconvulsive Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures in Children, <i>Neurology Research International</i> , Volume 2018, Article ID 8432859, 5 pages, https://doi.org/10.1155/2018/8432859 |
| ORTIZ DE LA ROSAA 2018 | Ortiz de la Rosaa J et al.: Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review, <i>Seizure</i> 56 (2018) 34–40, https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.014 |
| ROSATI 2018 | Rosati A et al.: Long-term efficacy of add-on lacosamide treatment in children and adolescents with refractory epilepsies: A single-center observational study, <i>Epilepsia</i> . 2018;1–7, DOI: 10.1111/epi.14071 |
| RÜEGGER 2018 | Rüegger A et al.: Lacosamide in children with drug-resistant epilepsy. <i>Journal of Paediatrics and Child Health</i> (2018), doi:10.1111/jpc.14156 |
| SANMARTÍ-VILAPLANA 2018 | anmartí-Vilaplana F et al.: The effectiveness and safety of lacosamide in children with epilepsy in a clinical practice setting, <i>Epilepsy & Behavior</i> 79 (2018) 130–137, https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.024 |
| Pozostałe publikacje | |
| BOR.434.20.2016 | Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną lakozamid we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego |
| ChPL Lakozamid | Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat (lakozamid) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimpat (data dostępu: 04.06.2019 r.) |
| EMA/CHMP/775890/2017 | Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-p46-0028-epar-assessment-report_en.pdf (dostęp 05.06.2019 r.) |
| SRP 205/2016 | Opinia Rady Przejrzystości nr 205/2016 z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lakozamid, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL |
| | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 |

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|----------------------|----------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid | | | | | | | |
| Arkvimma, tabletki powlekane, 100 mg | 56 tabl. | 05909991362584 | 66,53 | 69,86 | 81,50 | ryczałt | 3,20 |
| Arkvimma, tabletki powlekane, 150 mg | 56 tabl. | 05909991362621 | 99,79 | 104,78 | 118,63 | ryczałt | 3,20 |
| Arkvimma, tabletki powlekane, 200 mg | 56 tabl. | 05909991365677 | 133,06 | 139,71 | 155,34 | ryczałt | 3,98 |
| Arkvimma, tabletki powlekane, 50 mg | 14 tabl. | 05909991362522 | 8,42 | 8,84 | 12,02 | ryczałt | 3,20 |
| Epilac, tabletki powlekane, 100 mg | 56 tabl. | 05909991377045 | 75,49 | 79,26 | 90,89 | ryczałt | 3,20 |
| Epilac, tabletki powlekane, 150 mg | 56 tabl. | 05909991377052 | 113,29 | 118,95 | 132,80 | ryczałt | 3,20 |
| Epilac, tabletki powlekane, 200 mg | 56 tabl. | 05909991377083 | 151,15 | 158,71 | 174,34 | ryczałt | 3,98 |
| Epilac, tabletki powlekane, 50 mg | 14 tabl. | 05909991377038 | 9,44 | 9,91 | 12,08 | ryczałt | 4,20 |
| Lackepila, tabletki powlekane, 100 mg | 56 tabl. | 05909991364038 | 75,55 | 79,33 | 90,96 | ryczałt | 3,20 |
| Lackepila, tabletki powlekane, 150 mg | 56 tabl. | 05909991364083 | 113,35 | 119,02 | 132,87 | ryczałt | 3,20 |
| Lackepila, tabletki powlekane, 200 mg | 56 tabl. | 05909991364137 | 151,15 | 158,71 | 174,34 | ryczałt | 3,98 |
| Lackepila, tabletki powlekane, 50 mg | 14 tabl. | 05909991363963 | 9,40 | 9,87 | 12,08 | ryczałt | 4,16 |
| Lacosamide Accord, tabl. powlekana, 100 mg | 56 tabl. w blisterze | 05055565743331 | 70,20 | 73,71 | 85,34 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Accord, tabl. powlekana, 150 mg | 56 tabl. w blisterze | 05055565743348 | 105,30 | 110,57 | 124,42 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Accord, tabl. powlekana, 200 mg | 56 tabl. w blisterze | 05055565743355 | 140,40 | 147,42 | 163,05 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Accord, tabl. powlekana, 50 mg | 14 tabl. w blisterze | 05055565743324 | 8,77 | 9,21 | 12,08 | ryczałt | 3,50 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powlekane, 100 mg | 56 tabl. | 05902020241591 | 75,60 | 79,38 | 91,01 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powlekane, 150 mg | 56 tabl. | 05902020241607 | 113,40 | 119,07 | 132,92 | ryczałt | 3,20 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|----------|----------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid | | | | | | | |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powlekane, 200 mg | 56 tabl. | 05902020241614 | 151,20 | 158,76 | 174,39 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Glenmark, tabl. powlekane, 50 mg | 14 tabl. | 05902020241584 | 9,45 | 9,92 | 12,08 | ryczałt | 4,22 |
| Lacosamide Teva, tabl. powlekane, 100 mg | 56 tabl. | 05909991358358 | 68,04 | 71,44 | 83,07 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Teva, tabl. powlekane, 150 mg | 56 tabl. | 05909991358365 | 102,06 | 107,16 | 121,01 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Teva, tabl. powlekane, 200 mg | 56 tabl. | 05909991358372 | 136,08 | 142,88 | 158,51 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Teva, tabl. powlekane, 50 mg | 14 tabl. | 05909991358341 | 8,49 | 8,91 | 12,08 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Zentiva, tabl. powlekane, 100 mg | 56 tabl. | 05909991376949 | 70,20 | 73,71 | 85,34 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Zentiva, tabl. powlekane, 150 mg | 56 tabl. | 05909991376970 | 105,30 | 110,57 | 124,42 | ryczałt | 3,20 |
| Lacosamide Zentiva, tabl. powlekane, 200 mg | 56 tabl. | 05909991377007 | 140,40 | 147,42 | 163,05 | ryczałt | 3,98 |
| Lacosamide Zentiva, tabl. powlekane, 50 mg | 14 tabl. | 05909991376895 | 8,77 | 9,21 | 12,08 | ryczałt | 3,50 |
| Vimpat, syrop, 10 mg/ml | 200 ml | 05909990935505 | 118,80 | 124,74 | 34,51 | ryczałt | 99,75 |
| Vimpat, tabl. powl., 100 mg | 56 szt. | 05909990662593 | 302,40 | 317,52 | 96,64 | ryczałt | 235,71 |
| Vimpat, tabl. powl., 150 mg | 56 szt. | 05909990662623 | 453,60 | 476,28 | 144,96 | ryczałt | 348,37 |
| Vimpat, tabl. powl., 200 mg | 56 szt. | 05909990662661 | 604,80 | 635,04 | 193,28 | ryczałt | 461,37 |
| Vimpat, tabl. powl., 50 mg | 14 szt. | 05909990662555 | 37,80 | 39,69 | 12,08 | ryczałt | 33,98 |

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1 | lacosamide/ | 1101 |
| 2 | harkoseride.mp. | 2136 |
| 3 | lacosamide.ab,kw,ti. | 1727 |
| 4 | erlosamide.ab,kw,ti. | 6 |
| 5 | harkoseride.ab,kw,ti. | 9 |
| 6 | ADD234037.ab,kw,ti. | 0 |
| 7 | "ADD 234037".ab,kw,ti. | 3 |
| 8 | ADD-234037.ab,kw,ti. | 3 |
| 9 | 6 or 7 or 8 | 3 |
| 10 | SPM-927.ab,kw,ti. | 13 |
| 11 | "SPM 927".ab,kw,ti. | 13 |
| 12 | SPM927.ab,kw,ti. | 1 |
| 13 | 10 or 11 or 12 | 14 |
| 14 | N-benzyl-AcMeOPrNH2.ab,kw,ti. | 0 |
| 15 | N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide.ab,kw,ti. | 9 |
| 16 | Vimpat.ab,kw,ti. | 92 |
| 17 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 9 or 13 or 14 or 15 or 16 | 3315 |
| 18 | exp epilepsy/ | 195452 |
| 19 | epilepsy.ab,kw,ti. | 134974 |
| 20 | Epilepsies.ab,kw,ti. | 9218 |
| 21 | Epileptic.ab,kw,ti. | 48869 |
| 22 | "Seizure Disorder* ".ab,kw,ti. | 4698 |
| 23 | "Epileptic Seizur* ".ab,kw,ti. | 14224 |
| 24 | "Single Seizur* ".ab,kw,ti. | 547 |
| 25 | "Aura* ".ab,kw,ti. | 24875 |
| 26 | 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 | 178326 |
| 27 | 18 or 26 | 244957 |
| 28 | 17 and 27 | 2717 |
| 29 | limit 28 to (infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>) | 461 |
| 30 | limit 29 to last 4 years | 293 |

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #36 | Search (((((((("Lacosamide"[Mesh]) OR lacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat)) AND (((((((("Epilepsy"[Mesh]) OR Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*) Filters: Publication date from 2016/06/01; Child: birth-18 years | 49 |
| #35 | Search (((((((("Lacosamide"[Mesh]) OR lacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat)) AND (((((((("Epilepsy"[Mesh]) OR Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*) Filters: Child: birth-18 years | 125 |
| #34 | Search (((((((("Lacosamide"[Mesh]) OR lacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat)) AND (((((((("Epilepsy"[Mesh]) OR Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura*) | 568 |
| #33 | Search (((((((("Epilepsy"[Mesh]) OR Epilepsy) OR Epilepsies) OR Epileptic) OR Seizure Disorder*) OR Epileptic Seizur*) OR Single Seizur*) OR Aura* | 177752 |
| #32 | Search Aura* | 25613 |
| #31 | Search Single Seizur* | 384 |
| #30 | Search Epileptic Seizur* | 10164 |
| #29 | Search Seizure Disorder* | 3702 |
| #28 | Search Epileptic | 151418 |
| #27 | Search Epilepsies | 144289 |
| #26 | Search Epilepsy | 143940 |
| #25 | Search "Epilepsy"[Mesh] | 106915 |
| #22 | Search (((((((("Lacosamide"[Mesh]) OR lacosamide) OR erlosamide) OR harkoseride) OR (((("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037)) OR (((("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927)) OR "N-benzyl-AcMeOPrNH2") OR "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide") OR Vimpat | 814 |
| #21 | Search Vimpat | 799 |
| #20 | Search "N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide" | 8 |
| #19 | Search "N-benzyl-AcMeOPrNH2" | 799 |
| #18 | Search (("SPM-927") OR "SPM 927") OR SPM927 | 11 |
| #17 | Search SPM927 | 1 |
| #14 | Search "SPM 927" | 10 |
| #13 | Search "SPM-927" | 10 |
| #12 | Search (("ADD-234037") OR "ADD 234037") OR ADD234037 | 3 |
| #10 | Search ADD234037 | 0 |
| #11 | Search ADD234037 Schema: all | 0 |
| #9 | Search "ADD 234037" | 3 |
| #8 | Search "ADD-234037" | 3 |
| #7 | Search harkoseride | 12 |
| #6 | Search erlosamide | 804 |
| #5 | Search lacosamide | 799 |
| #4 | Search "Lacosamide"[Mesh] | 455 |

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2019 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Lacosamide] explode all trees | 45 |
| #2 | (lacosamide):ti,ab,kw | 236 |
| #3 | (erlosamide):ti,ab,kw | 0 |
| #4 | (harkoseride):ti,ab,kw | 51 |
| #5 | (ADD-234037 or "ADD 234037" or ADD234037):ti,ab,kw | 1 |
| #6 | (SPM-927 or "SPM 927" or SPM927):ti,ab,kw | 26 |
| #7 | (N-benzyl-AcMeOPrNH2):ti,ab,kw | 0 |
| #8 | ("N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide"):ti,ab,kw | 0 |
| #9 | (Vimpat):ti,ab,kw | 14 |
| #10 | #1 or #2 or #3 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 | 251 |
| #11 | MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees | 2186 |
| #12 | (Epileps*):ti,ab,kw | 6900 |
| #13 | (Aura\$):ti,ab,kw | 1246 |
| #14 | ("Seizure Disorder\$"):ti,ab,kw | 112 |
| #15 | ("Epilepsy, Awakening"):ti,ab,kw | 0 |
| #16 | #11 or #12 or #13 or #14 or #15 | 8248 |
| #17 | #10 and #16 | 134 |
| #18 | MeSH descriptor: [Child] explode all trees | 1158 |
| #19 | (child):ti,ab,kw | 131364 |
| #20 | (children):ti,ab,kw | 131362 |
| #21 | MeSH descriptor: [Infant] explode all trees | 15303 |
| #22 | (infant\$):ti,ab,kw | 45857 |
| #23 | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees | 99452 |
| #24 | (adolescent):ti,ab,kw | 122738 |
| #25 | (Teen* OR „Female Adolescent\$” OR Adolescen* OR „Adolescent\$, Male” OR Youth\$):ti,ab,kw | 103076 |
| #26 | #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 | 233362 |
| #27 | #17 and #26 | 29 |
| #28 | #27 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present Limits | 19 |