

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Lewetyracetam (Levetiracetam GSK®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania

Wersja 1.00



Autorzy:



[Redacted text block]

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block]

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy:

[Redacted text block]

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy.....	7
1.2. Zakres analizy	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Populacja docelowa	8
2.2. Definicja.....	8
2.3. Epidemiologia.....	8
2.4. Etiologia.....	9
2.5. Historia naturalna choroby i rokowanie.....	9
2.6. Rozpoznanie	10
2.7. Stosowane obecnie metody leczenia.....	12
3. Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu padaczki.....	14
3.1. Wyniki wyszukiwania	14
3.2. Wytyczne polskie.....	15
3.3. Wytyczne zagraniczne	15
4. Rekomendacje wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki	25
4.1. Scottish Medicines Consortium (SMC) i Haute Autorite de Sante (HAS).....	26
4.2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM).....	27
5. Oceniana interwencja i potencjalne komparatory.....	29
5.1. Lewetyracetam.....	29
5.2. Karbamazepina.....	30
5.3. Walproinian.....	32
6. Zestawienie wskazań rejestracyjnych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lewetyracetamu (Levetiracetam GSK®).....	35
7. Wstępna analiza kliniczna na podstawie wyników opracowań wtórnych (monoterapia padaczki).....	42
8. Wstępna analiza kliniczna dla lewetyracetamu na podstawie badań RCT.....	50
8.1. Etapy analizy.....	50
8.2. Kryteria włączenia doniesień naukowych	50
8.3. Strategia wyszukiwania i przeszukane bazy informacji medycznej	51
8.4. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej	52
8.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	52

8.6.	Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej	56
9.	Aktualna sytuacja na listach leków refundowanych w Polsce	57
9.1.	Źródła danych sprzedażowych i cen preparatów	57
9.1.1.	Sprzedaż refundowana	57
9.1.2.	Ceny i limit cenowy	57
9.2.	Lewetyracetam we wskazaniu padaczka lekooporna	58
9.3.	Leki we wskazaniu padaczka	64
10.	Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów	77
10.1.	Populacja	77
10.2.	Interwencja	77
10.3.	Komparatory i uzasadnienie ich wyboru	77
10.4.	Punkty końcowe	80
10.5.	Metodyka analiz	81
11.	Bibliografia	83
12.	Spis tabel	88

Wykaz skrótów i akronimów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)	LPP	Leki przeciwpadaczkowe (<i>Antiepileptic drugs</i>)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>)	LTG	Lamotrygina (<i>Lamotrigine</i>)
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych	NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	OHTAC	<i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i>
CBZ	Karbamazepina (<i>Carbamazepine</i>)	OXC	Okskarbazepina (<i>Oxcarbazepine</i>)
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee</i>	PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)	PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
CLB	Klobazam (<i>Clobazam</i>)	PHB	Fenobarbital (<i>Phenobarbital</i>)
CZP	Klonazepam (<i>Clonazepam</i>)	PHT	Fenytoina (<i>Phenytoin</i>)
DDD	Dobowa dawka leku (<i>Defined Daily Dose</i>)	PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
EEG	Elektroencefalografia (<i>Electroencephalography</i>)	PTE	Polskie Towarzystwo Epileptologii
ETO	Etosuksymid (<i>Ethosuximide</i>)	RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
GBP	Gabapentyna (<i>Gabapentin</i>)	RK AOTM	Rada Konsultacyjna AOTM
GTC	Uogólnione toniczno-kloniczne (<i>Generalised Tonic–Clonic</i>)	SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>	SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
HSAC	<i>Health Services Assessment Collaboration</i>	SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)	śsspż	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
IGE	Idiopatyczna padaczka uogólniona (<i>Idiopathic Generalised Epilepsy</i>)	TPM	Topiramát (<i>Topiramate</i>)

ILAE	Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (<i>International League Against Epilepsy</i>)	VGB	Wigabatryna (<i>Vigabatrin</i>)
JME	Młodzieńcza padaczka miokloniczna (<i>Juvenile Myoclonic Epilepsy</i>)	VPA	Walproinian (<i>Valproate</i>)
LEV	Lewetyracetam (<i>Levetiracetam</i>)	ZNS	Zonisamid (<i>Zonisamide</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji (lewetyracetam - Levetiracetam GSK®) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (monoterapia napadów padaczkowych), a także określenie aktualnego sposobu postępowania w terapii padaczki w Polsce i na świecie.

1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis populacji, w której lewetyracetam może być stosowany,
2. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych i standardów postępowania w leczeniu padaczki wraz z przeglądem rekomendacji wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki,
3. opis interwencji i możliwych komparatorów – opcji terapeutycznych stosowanych w ocenianym wskazaniu,
4. wstępną analizę kliniczną na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań klinicznych,
5. analizę obecnej sytuacji na listach leków refundowanych - przede wszystkim lewetyracetamu (podstawa limitu, udział w rynku), ale także grupy limitowe we wskazaniu na listach refundacyjnych: padaczka,
6. przedstawienie obecnego udziału w rynku preparatów stosowanych we wskazaniu padaczka, jak również kształtowanie się dopłat i wydatków płatnika (perspektywa NFZ),
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać lewetyracetam w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia odnośnie wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTM [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 roku [2]),
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz wchodzących w skład raportu HTA dla ocenianej interwencji (Levetiracetam GSK®).

2. Problem zdrowotny

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z padaczką leczeni monoterapią. W analizie uwzględniono zarówno dorosłych, jak również młodzież i dzieci, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych, a także typu napadów padaczkowych lub zespołów padaczkowych.

2.2. Definicja

Padaczka jest przewlekłą chorobą cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów - stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego i jego otoczenie. [3]

Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie co najmniej 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie większym niż 24 godziny. Pojedyncze napady i napady prowokowane, szczególnie ostre napady objawowe w przebiegu ciężkich chorób ośrodkowego układu nerwowego lub chorób ogólnoustrojowych, a także drgawki gorączkowe nie spełniają kryteriów rozpoznania padaczki. [3]

2.3. Epidemiologia

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70 przypadków / 100 tys. ludności. Częstość występowania choroby wynosi około 1%. 50-60% napadów padaczkowych ujawnia się poniżej 16 roku życia [3]. Padaczka występuje 1,1 -1,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. [4] W Polsce choruje na nią około 300-400 tysięcy osób. [5]

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa

Autor	Liczba pacjentów z padaczką ogółem	Liczba pacjentów z padaczką lekooporną
Rejdak 2010	300-400 tys. (ok. 1% populacji)	120 tys.
Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii	ok. 400 tys. (roczny współczynnik zachorowań 40-70/ 100 tys.)	30%
Jędrzejczak 2006	ok. 400 tys.	

Rekomendacja Rady Konsultacyjnej AOTM dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej z 2007 roku	x	30-50% Szacowana wielkość populacji pacjentów cierpiących na padaczkę lekooporną i stosujących leczenie lekami refundowanymi w tym rozpoznaniu to ok. 57 tys. osób.
Stanowisko RK AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej	260-300 tys.	Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55-60 tys. osób, w tym u ok. 30-40 tys. osób powyżej 16 r.ż. choroba jest oporna na leczenie

2.4. Etiologia

Przyczynę padaczki udaje się ustalić u więcej niż 50% pacjentów - co zależne jest od dostępności rodzaju badań pomocniczo-diagnostycznych oraz od kwalifikacji opisujących i wykorzystujących badania. [7]

Najczęstsze przyczyny padaczki to:

- padaczki idiopatyczne,
- choroby naczyniowe mózgu (ok. 50% przypadków padaczki powyżej 65 r.ż.),
- zaburzenia rozwojowe mózgu,
- uraz głowy,
- guz mózgu,
- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego,
- choroby zwyrodnieniowe mózgu,
- inne czynniki, w tym zaburzenia metaboliczne, szczególnie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, hipoglikemia i hiperglikemia, niewydolność nerek lub wątroby, nadużywanie lub odstawienie substancji uzależniających lub alkoholu i inne [3].

2.5. Historia naturalna choroby i rokowanie

Rokowanie w odniesieniu do opanowania napadów jest na ogół dobre. Całkowitą kontrolę napadów padaczkowych udaje się uzyskać u 70-80% chorych, w zależności od rodzaju padaczki i zastosowanego leczenia. [5] Pozostali chorzy cierpią na przewlekłą aktywną padaczkę, mogącą przejść w padaczkę lekooporną, cechującą się nie tylko występowaniem napadów, ale także rozwojem ubytków neurologicznych i poznawczych. Częstość występowania depresji w padaczce z nieopanowanymi napadami wynosi 60%. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż

w populacji ogólnej, największa w pierwszym roku od ustalenia rozpoznania. Zgon może być związany bezpośrednio z napadami lub stanem padaczkowym (10%), wypadkami w czasie napadu (5%) lub samobójstwami (7-22%); w ponad 10% przypadków zgon występuje nagle, jest niespodziewany i pozostaje niewyjaśniony. Rokowanie w stanie padaczkowym zależy przede wszystkim od jego etiologii. [3]

2.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie padaczki opiera się w głównej mierze na wywiadzie, który powinien dostarczyć wiarygodnych informacji na temat cech klinicznych epizodów napadowych, sekwencji ich występowania, czynników wyzwalających lub czynników ryzyka (np. przypadki padaczki w rodzinie, psychoza, uraz głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu, leki).

Rozpoznanie obejmuje:

- różnicowanie ze stanami przypominającymi napady padaczkowe,
- określenie typu napadów padaczkowych,
- określenie zespołu padaczkowego. [3]

Badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne takie jak: badania biochemiczne, neuropsychiatryczne i obrazowe są pomocne w diagnostyce różnicowej oraz w określeniu etiologii padaczki.

Podstawowym badaniem dodatkowym w diagnostyce padaczki jest EEG (elektroencefalografia). Dzięki uzupełnieniu klasycznego badania EEG nowoczesnymi technikami wideometrycznymi, metodą długotrwałego monitorowania i technikami mapowania, obecnie EEG jest najważniejszym narzędziem umożliwiającym potwierdzenie rozpoznania, określenia typu napadów, możliwości leczenia i rokowania.

Prawidłowe rozpoznanie rodzaju napadów lub zespołu padaczkowego jest niezwykle ważne dla określenia rokowania, ale przede wszystkim dla wyboru optymalnego leczenia.

Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE [3]

Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE
I. Idiopatyczne zespoły padaczkowe (ogniskowe lub uogólnione)
I. A. łagodne drgawki okresu noworodkowego
1. rodzinne
2. nie rodzinne

I. B. łagodna padaczka okresu dziecięcego
1. z iglicami w okolicach centralno-skroniowych
2. z iglicami w okolicach potylicznych
I. C. Padaczka z napadami nieświadomości wieku dziecięcego lub młodzieńczego
I. D. Padaczka miokloniczna wieku młodzieńczego (w tym uogólnione napady toniczno-kloniczne w czasie budzenia się)
I. E. Padaczka idiopatyczna, nieokreślona
II. Objawowe zespoły padaczkowe (ogniskowe lub uogólnione)
II. A. zespół Westa (napady zgięciowe)
II. B. zespół Lennox i Gastauta
II. C. wczesna encefalopatia miokloniczna
II. D. padaczka częściowa ciągła
1. zespół Rasmussena
2. postać ograniczona
II. E. nabyta afazja padaczkowa (zespół Landaua-Kleffnera)
II. F. padaczka płata skroniowego
II. G. padaczka płata czołowego
II. H. padaczka płata potylicznego
II. I. inne padaczki objawowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone
III. Inne zespoły padaczkowe, ogniskowe lub uogólnione, nieokreślone
III. A. napady okresu noworodkowego
III. B. drgawki gorączkowe
III. C. padaczka odruchowa
III. D. inne nieokreślone

Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [6]

Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE
I. Napady częściowe (ogniskowe)
II. Napady uogólnione
II. A. Napady nieświadomości
1. typowe
2. atypowe
3. nieświadomości ze specjalnymi cechami

mioklonie powiek
nieświadomości z miokloniami
II. B. Napady miokloniczne
1. miokloniczne
2. miokloniczne atoniczne
3. miokloniczne toniczne
II. C. Napady toniczno-kloniczne (w każdej kombinacji)
II. D. Napady toniczne
II. E. Napady atoniczne
II.F. Napady kloniczne
III. Napady niesklasyfikowane

2.7. Stosowane obecnie metody leczenia

Leczenie padaczki w każdym przypadku ma na celu osiągnięcie u chorego jak najskuteczniejszej kontroli napadów. Zmniejszenie częstości, ciężkości lub całkowite wyeliminowanie napadów padaczkowych można uzyskać dzięki unikaniu czynników wyzwalających, poprzez farmakoterapię lub leczenie chirurgiczne.

Rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego musi być poprzedzone określeniem symptomatologii napadów oraz, jeśli to możliwe, zespołu padaczkowego, a także ustaleniem ich ewentualnej etiologii. Wybór leku przeciwpadaczkowego powinien być także oparty na znajomości jego profilu farmakologicznego, mechanizmu działania oraz występowania potencjalnych działań niepożądanych. Należy także uwzględnić cechy indywidualne pacjenta - płeć, wiek, styl życia oraz aktywność zawodową.

Istnieje ogólna zasada, aby leczenie rozpocząć po wystąpieniu dwóch spontanicznych napadów padaczkowych (bez działania czynników prowokujących). Podjęcie leczenia po pierwszym napadzie toniczno-klonicznym można rozważyć, jeżeli:

- był poprzedzony występującymi wcześniej napadami mioklonicznymi bądź częściowymi lub napadami typu *absence*,
- zapis EEG wykazuje zmiany w postaci wyładowań napadowych,
- u pacjenta stwierdza się objawy deficytu neurologicznego lub zmiany strukturalne w badaniach obrazowych,

- pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu. [5]

Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się od podania jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni, zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego leku [7].

Leki stosowane w farmakoterapii padaczki zostały przedstawione w Rozdziale 3.

Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej dwoma kolejnymi, podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, czyli równoczesnego podawania więcej niż jednego leku, najlepiej dwóch, rzadko trzech. Wiąże się to zazwyczaj ze zwiększonym ryzykiem interakcji i działań niepożądanych. [5]

Jeżeli padaczka jest oporna na leczenie farmakologiczne, należy rozważyć leczenie chirurgiczne lub stymulację nerwu błędnego. [7] Leczenie chirurgiczne polega najczęściej na wycięciu fragmentu kory mózgowej obejmującej ognisko padaczkowe. Wykonuje się również zabiegi, takie jak przecięcie ciała modzelowatego, których celem jest ograniczenie szerzenia się wyładowań napadowych w mózgu. Warunkiem wykonania zabiegu neurochirurgicznego jest dokładne umiejscowienie ogniska padaczkowego za pomocą badań neuroobrazowych. [3]

3. Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu padaczki

3.1. Wyniki wyszukiwania

W celu odnalezienia wytycznych postępowania dotyczących leczenia padaczki przeszukano następujące bazy oraz strony internetowe:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Trip Database*,

a także wykorzystano wyszukiwarkę Google.

W wyniku przeszukania wybranych źródeł informacji naukowej odnaleziono jedno polskie opracowanie zawierające zalecenia dotyczące zasad postępowania w leczeniu padaczki:

- Standardy Diagnostyki i Leczenia Padaczki w Polsce opracowane w 2000 roku przez Komisję Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE), które ukazały się w 2002 roku [7].

Odnaleziono również 5 zagranicznych prac zawierających wytyczne postępowania lub rekomendacje w leczeniu padaczki:

- standardy Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) z 2005 roku - „*Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*” [8] - “*Efficacy and tolerability of the new Antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy*”; [9] oraz z 2009 “*Management Issues for woman with epilepsy*.”[10];
 - wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* z 2003 roku - „*Diagnosis and management of epilepsy in adults a national clinical guideline*” [11] oraz z 2005 roku – “*Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. A national clinical guideline*”; [12]
 - wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* wydane w 2012 roku - “*The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*” [13];
 - wytyczne Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, *International League Against Epilepsy*) z 2006 roku - „*ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic*
-

drug efficacy and effectiveness as initial mono therapy for epileptic seizures and syndromes" [14];

- zalecenia *Epileptic Society* z 2011 roku - „*Starting antiepileptic drug treatment*” [15].

3.2. Wytyczne polskie

W polskich wytycznych opracowanych przez Komisję Polskiego Towarzystwa Epileptologii w 2000 r. przedstawiono jedynie ogólny podział leków na leki podstawowe i leki nowej generacji, nie przypisując poszczególnych leków do typów napadów czy zespołów padaczkowych. Leki podstawowe (starszej generacji), do których zaliczono: barbiturany – fenobarbital, prymidon, fenytoina, karbamazepina oraz kwas i sole kwasu walproinowego, uznano za leki pierwszego rzutu (wyjątek stanowi etosuksymid, który nie został zaliczony do leków pierwszego rzutu). Benzodiazepiny również zaliczono do leków I rzutu, ale o ograniczonym zastosowaniu w terapii długoterminowej z uwagi na raportowane działania niepożądane występujące po odstawieniu leków z tej grupy (podobny zespół nagłego odstawienia może wystąpić w przypadku fenobarbitalu i prymidonu).

Leki nowej generacji, takie jak gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramata i wigabatryna, mają korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne i mniejszą toksyczność narządową w porównaniu z lekami starszej generacji. Na ogół leki te są stosowane w terapii dodanej, jako drugi lek, jeżeli jednak terapia skojarzona przynosi dobry efekt, można wycofać lek podstawowy, pozostawiając leczenie jedynie nowym lekiem.

Autorzy polskich standardów postępowania podkreślają, że warunkiem powodzenia terapii jest właściwe rozpoznanie oraz wybór odpowiedniego leku w odpowiedniej dawce. Pod uwagę należy wziąć wiek, płeć, stan chorego, rodzaj napadów, indywidualną reakcję na terapię oraz uzyskany wynik leczenia. Leki przeciwpadaczkowe nie są również bezkrytycznie wymienialne. Ocenia się, że właściwie dobrane leczenie pozwala na uzyskanie kontroli napadów u około 60-70% pacjentów.

3.3. Wytyczne zagraniczne

Większość wytycznych zagranicznych (cztery z pięciu prac) została opracowana na podstawie odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych. W przypadku zaleceń *Epilepsy Society* nie podano podstawy wydania rekomendacji.

W Tabeli 5 i Tabeli 6 przedstawiono leki, które są rekomendowane lub są terapiami o udowodnionej skuteczności (ocenionej na podstawie wiarygodnych badań klinicznych) w leczeniu poszczególnych typów napadów i zespołów padaczkowych. Zaobserwowane różnice w rekomendacjach pomiędzy wytycznymi należy zapewne tłumaczyć datą opracowania wytycznych, a co za tym idzie liczbą

odnalezionych dowodów naukowych w ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych. Wśród odnalezionych wytycznych postępowania w leczeniu padaczki do najbardziej aktualnych oraz najpełniejszych należy zaliczyć wytyczne opracowane przez NICE. Wytyczne te zostały opublikowane w styczniu 2012 roku, a przegląd systematyczny obejmował lata do 2011 roku. Adnotację aktualności na chwilę obecną mają również wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN).

Lewetyracetam w wytycznych NICE jest wymieniany jako terapia I rzutu w przypadku napadów:

- mioklonicznych,
- częściowych

oraz zespołów padaczkowych, takich jak:

- łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralnoskroniowej (łagodna padaczka rolandyczna),
- zespół Panayiotopoulos'a,
- padaczka dziecięca z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut,
- młodzieńcza padaczka miokloniczna.

Lewetyracetam znajduje zastosowanie także w terapii adjuwantowej, w leczeniu padaczki lekoopornej. Szczegółowe informacje na ten temat zawarto w Tabeli 4.

Wytyczne NICE wskazują dodatkowo, że w terapii napadów nieświadomości, mioklonicznych, idiopatycznej padaczki uogólnionej z powodu możliwości zaostrzeń napadów należy unikać stosowania karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny oraz wigabatryny. Leków tych nie należy stosować również w przypadku padaczki uogólnionej toniczno-klonicznej, jeśli występują również napady nieświadomości, miokloniczne lub podejrzewa się młodzieńczą padaczkę miokloniczną. W przypadku zespołu Dravet'a do leków tych zaliczono dodatkowo lamotryginę. W terapii napadów tonicznych lub atonicznych oraz zespołu Lennox-Gastaut'a unikać należy z kolei: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny oraz wigabatryny. W szkockich wytycznych autorzy jednakowoż wskazują, że lamotrygina może powodować nasilenie napadu u pacjentów z zespołem Dravet'a, ale również z młodzieńczą padaczką miokloniczną.

W wytycznych ILAE w oparciu o przegląd systematyczny nie odnaleziono doniesień naukowych lub efektywność kliniczna lewetyracetamu w odnalezionych badaniach klinicznych nie została potwierdzona w sposób wystarczający, aby rozważać ten lek w monoterapii I rzutu u pacjentów **dorostych i dzieci z napadami ogniskowymi** (w tym także **starszych pacjentów z napadami ogniskowymi**), **dorostych i dzieci z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi** oraz **dzieci z napadami nieświadomości** (napady nowo rozpoznane lub wcześniej nieleczone).

Nie odnaleziono również doniesień naukowych lub efektywność kliniczna lewetyracetamu w odnalezionych badaniach klinicznych nie została potwierdzona w sposób wystarczający, aby rozważyć ten lek w monoterapii I rzutu u **dzieci z padaczką z iglicami w okolicy centralnoskroniowej - padaczka Rolanda**.

Odnalezione nierandomizowane prace badawcze wskazują, że lewetyracetam wykazuje pewną efektywność kliniczną u pacjentów z nowo zdiagnozowaną **młodzieńczą padaczką miokloniczną (JME)**. Oprócz lewetyracetamu podobną jakością dowodów naukowych oraz siłą interwencji legitymują się lamotrygina, klonazepam, topiramát, kwas walproinowy i zonisamid. Spośród wymienionych opcji w terapii I rzutu wyboru odpowiedniej należy dokonać indywidualnie w oparciu o specyfikę pacjenta, samego leku oraz uwarunkowania w obrębie rozwiązań systemowych danego kraju (koszt, dostępność).

W wytycznych AAN nie wydano rekomendacji odnośnie lewetyracetamu w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką, ponieważ nie odnaleziono wystarczających danych dotyczących tego leku w ocenianym wskazaniu.

W wytycznych *Epileptic Society* stwierdzono, że lewetyracetam jest efektywny klinicznie w terapii uzupełniającej u pacjentów z napadami uogólnionymi oraz może być bardzo skuteczny u pacjentów z napadami mioklonicznymi, ale brak dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność w terapii I rzutu, okazjonalnie może zaostrzać napady.

Tabela 4. Zalecenia wytycznych w odniesieniu do lewetyracetamu w leczeniu padaczki

Wytyczne	I rzut	Terapia adjuwantowa / padaczka lekooporna	Inne (kobiety w ciąży)	Podstawa rekomendacji terapeutycznej
NICE [13]	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami mioklonicznymi, gdy VPA jest nieodpowiedni lub źle tolerowany.</p> <p>Dzieci i młodzież z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralnoskroniowej, zespołem Panayiotopoulou i padaczką dziecięcą z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut, gdy CBZ i LTG są nieodpowiednie lub nieskuteczne.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z młodzieńczą padaczką miokloniczną (JME), gdy VPA jest nieskuteczny lub źle tolerowany.</p>	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z nawracającymi napadami ogniskowymi, gdy leczenie I rzutu jest nieefektywne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z GTC, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami typu nieświadomości, gdy rekomendowane leczenie adjuwantowe jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami mioklonicznymi, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci i młodzież z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralnoskroniowej, zespołem Panayiotopoulou i padaczką dziecięcą z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z IGE, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z JME, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z padaczką tylko napadów GTC, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z dziecięcą padaczką nieświadomości, młodzieńczą padaczką nieświadomości lub innymi zespołami napadów nieświadomości, gdy leczenie adjuwantowe jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p>	x	<p>Wytyczne opracowano na podstawie odnalezionych przeglądów literatury, metaanaliz oraz badań RCT.</p> <p>Przeszukano następujące bazy: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, PsycINFO, Health Management Information Consortium database, British Nursing Index, Allied and Complementary Medicine Database.</p> <p>Okres przeszukania obejmował lata do 2011 roku.</p>

Wytyczne	I rzut	Terapia adjuwantowa / padaczka lekooporna	Inne (kobiety w ciąży)	Podstawa rekomendacji terapeutycznej
SIGN [11,12]	Brak rekomendacji.	Napady częściowe u dzieci. Leczenie adjuwantowe w lekoopornej padaczce ogniskowej. Leczenie adjuwantowe większości lekoopornych idiopatycznych napadów uogólnionych.	x	Wytyczne zostały przygotowane w oparciu o przegląd systematyczny literatury. Przeszukano następujące bazy: Medline, Embase, Healthstar, Cinahl, PsychINFO, i Cochrane Library. Przeszukanie obejmowało lata 1996-2001.
ILAE [14]	Brak rekomendacji z powodu niewystarczającej liczby bądź jakości dowodów naukowych.	Brak rekomendacji z powodu niewystarczającej liczby bądź jakości dowodów naukowych.	x	Wytyczne sporządzono w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliz (1940-2005). Pod uwagę brano przede wszystkim efektywność, jakość odnalezionych dowodów naukowych oraz ich liczbę dla ocenianych LPP.
AAN [8,9,10]	Brak rekomendacji z powodu niewystarczającej liczby dowodów naukowych.	U pacjentów dorosłych z lekooporną padaczką częściową (w monoterapii brak wystarczających dowodów naukowych). Brak wystarczających danych w przypadku padaczki uogólnionej u dzieci i dorosłych.	x	Wytyczne sporządzono w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych (1987-2002). Pod uwagę brano przede wszystkim efektywność, jakość odnalezionych dowodów naukowych oraz ich liczbę dla ocenianych LPP.
<i>Epilepsy Society</i> [15]	Pacjenci z napadami mioklonicznymi. Pacjenci z napadami częściowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia).	Pacjenci z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi, częściowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia) oraz może być bardzo skuteczna u pacjentów z napadami mioklonicznymi.	x	x

x - brak informacji

Tabela 5. Leki przeciwpadaczkowe I rzutu lub rekomendowane/efektywne klinicznie w poszczególnych typach napadów padaczkowych

Typ napadów padaczkowych	NICE [13]	SIGN [11,12]	ILAE [14]	Epilepsy Society [15]	AAN [8,9,10]
Uogólnione toniczno-kloniczne	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z nowo zdiagnozowanymi napadami:</p> <ul style="list-style-type: none"> VPA, <p>gdy nieodpowiedni:</p> <ul style="list-style-type: none"> LTG, <p>można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> CBZ OXC 	<p>Pacjenci z nowo zdiagnozowanymi napadami:</p> <ul style="list-style-type: none"> PHT CBZ VPA LTG OXC 	<p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> PHB PHT CBZ LTG OXC VPA <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> PHB PHT CBZ TPM VPA 	<ul style="list-style-type: none"> CBZ LTG OXC VPA 	<ul style="list-style-type: none"> PHT PHB CBZ VPA <p>oraz dla mieszanej populacji pacjentów pacjenci z nowo zdiagnozowanymi napadami częściowymi oraz GTC:</p> <ul style="list-style-type: none"> LTG OXC TPM
Nieświadomości	<p>Dzieci, młodzież i dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ETO VPA <p>W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> LTG 	<ul style="list-style-type: none"> VPA LTG ETO 	<p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> ETO LTG VPA 	<ul style="list-style-type: none"> ETO LTG VPA 	<p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> LTG
Miokloniczne	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z nowo zdiagnozowanymi napadami:</p> <ul style="list-style-type: none"> VPA <p>W przypadku, gdy nieodpowiedni, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> LEV TPM 	<ul style="list-style-type: none"> VPA LTG (w niektórych przypadkach może zaostrzać napady) 	x	<ul style="list-style-type: none"> LEV VPA 	x
Toniczne	<p>Dzieci, młodzież i dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> VPA 	x	x	<ul style="list-style-type: none"> VPA 	x
Atoniczne	<p>Dzieci, młodzież i dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> VPA 	x	x	<ul style="list-style-type: none"> VPA 	x

Typ napadów padaczkowych	NICE [13]	SIGN [11,12]	ILAE [14]	Epilepsy Society [15]	AAN [8,9,10]
Ogniskowe	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z nowo zdiagnozowanymi napadami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBZ • LTG <p>W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LEV • OXC • VPA 	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • VPA • LTG • OXC <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PHT • VPA • CBZ • CLB • LTG • TPM • OXC • VGB 	<p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PHT • VPA, <p>alternatywnie w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GBP • LTG • OXC • PHB • TPM • VGB <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OXC, <p>alternatywnie w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBZ • PHT • PHB • TPM • VPA <p>Starsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • GBP, <p>alternatywnie w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBZ 	<ul style="list-style-type: none"> • CBZ • LTG • LEV • OXC <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBZ • LTG 	<ul style="list-style-type: none"> • PHT • PHB • GBP • CBZ • VPA <p>oraz dla mieszanej populacji pacjentów pacjenci z nowo zdiagnozowanymi napadami częściowymi oraz GTC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • OXC • TPM

Tabela 6. Leki przeciwpadaczkowe I rzutu lub rekomendowane/efektywne klinicznie w poszczególnych zespołach padaczkowych

Zespół padaczkowy	NICE [13]	SIGN [11,12]	ILAE [14]	Epilepsy Society [15]
Dziecięca padaczka nieświadomości (piknolepsja) lub inne zespoły nieświadomości	<p>Dzieci, młodzież i dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETO • VPA <p>W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG 	<ul style="list-style-type: none"> • ETO • VPA 	<ul style="list-style-type: none"> • ETO • LTG • VPA 	<ul style="list-style-type: none"> • ETO • VPA

Zespół padaczkowy	NICE [13]	SIGN [11,12]	ILAE [14]	Epilepsy Society [15]
Młodzieńcza padaczka nieświadomości lub inne zespoły nieświadomości	<p>Dzieci, młodzież i dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETO • VPA <p>W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA 	X	X
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	<ul style="list-style-type: none"> • VPA <p>W przypadku, gdy nieodpowiedni, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • LEV • TPM 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA 	<p>Brak LPP dla których efektywność kliniczna została potwierdzona w badaniach o wysokiej jakości. Pewną efektywność kliniczną (przedstawioną w badaniach niższej jakości) wykazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • LEV • CZP • VPA • TPM • ZNS 	X
Padaczka tylko z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi	<p>Dzieci, młodzież i dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • VPA, <p>można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBZ • OXC 	X	X	X
Idiopatyczna padaczka uogólniona	<ul style="list-style-type: none"> • VPA <p>Jeśli VPA niewłaściwy lub źle tolerowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG, <p>można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TPM 	<ul style="list-style-type: none"> • VPA <p>Ewentualnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • TPM <p>W padaczce lekoopornej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTG • TPM • LEV • VPA 	X	X
Drgawki noworodków niezwiązane ze stwardnieniem guzowatym	<p>Konieczna konsultacja z lekarzem specjalistą III stopnia w zakresie padaczki dziecięcej.</p> <p>Sterydy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizolon • tetrakozaktyd 	X	X	<ul style="list-style-type: none"> • prednizolon • tetrakozaktyd

Zespół padaczkowy	NICE [13]	SIGN [11,12]	ILAE [14]	Epilepsy Society [15]
Drgawki noworodków związane ze stwardnieniem guzowatym	Konieczna konsultacja z lekarzem specjalistą III stopnia w zakresie padaczki dziecięcej <ul style="list-style-type: none"> VGB, jeśli nieskuteczna, steryd: <ul style="list-style-type: none"> prednizolon tetrakozaktyd 	X	X	<ul style="list-style-type: none"> VGB
Padaczka Rolanda (łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralnoskroniowej)	Dzieci i młodzież: <ul style="list-style-type: none"> CBZ LTG W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne: <ul style="list-style-type: none"> LEV OXC VPA 	X	dzieci: <ul style="list-style-type: none"> CBZ TPM VPA 	X
Zespół Panayiotopoulou (łagodna padaczka częściowa wieku dziecięcego z napadami wegetatywnymi)	Dzieci i młodzież: <ul style="list-style-type: none"> CBZ LTG W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne: <ul style="list-style-type: none"> LEV OXC VPA 	X	X	X
Padaczka dziecięca z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut	Dzieci i młodzież: <ul style="list-style-type: none"> CBZ LTG W przypadku, gdy powyższe są nieodpowiednie, wystąpiła nietolerancja lub leczenie nieskuteczne: <ul style="list-style-type: none"> LEV OXC VPA 	X	X	X
Zespół Draveta (ciężka padaczka miokloniczna niemowląt)	<ul style="list-style-type: none"> VPA TPM 	<ul style="list-style-type: none"> VPA LTG CLB 	X	<ul style="list-style-type: none"> VPA TPM CLB

Zespół padaczkowy	NICE [13]	SIGN [11,12]	ILAE [14]	Epilepsy Society [15]
Padaczka z ciągłymi zespołami iglica-fala wolna podczas snu wolnofalowego	Konieczna konsultacja z lekarzem specjalistą III stopnia w zakresie padaczki dziecięcej	X	X	X
Zespół Lennox–Gastaut	<ul style="list-style-type: none"> VPA 	<ul style="list-style-type: none"> VPA LTG CLB 	X	X
Zespół Landau–Kleffner	Konieczna konsultacja z lekarzem specjalistą III stopnia w zakresie padaczki dziecięcej	X	X	X
Padaczka miokloniczno-astatyczna	Konieczna konsultacja z lekarzem specjalistą III stopnia w zakresie padaczki dziecięcej	X	X	X
Zespół Westa	X	<ul style="list-style-type: none"> VGB Kryptogenne formy zespołu Westa: <ul style="list-style-type: none"> prednizolon kortykotropina 	X	<ul style="list-style-type: none"> VGB ACTH prednizolon tetrakozaktyd

4. Rekomendacje wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących stosowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych (Polska),
- NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium; NHS Scotland* (Szkocja),
- CDEC - *Canadian Drug Expert Committee; CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- OHTAC - *Ontario Health Technology Advisory Committee* (Kanada),
- AHRQ – *Agency for Healthcare Research and Quality* (USA),
- HSAC - *Health Services Assessment Collaboration* (Nowa Zelandia),
- PTAC - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency* (Nowa Zelandia),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Australian Government – Department of Health and Ageing* (Australia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja).

W Tabeli 7 przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji dla lewetyracetamu w monoterapii padaczki. Spośród wybranych instytucji tylko NICE, HAS i SMC wydał rekomendacje odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów padaczkowych (pozytywne rekomendacje). Rekomendacje NICE zostały opisane w rozdziale dotyczącym wytycznych postępowania w ocenianym wskazaniu (rozdział 3), natomiast poniżej opisano wyniki przeszukiwania strony internetowej HAS i SMC.

Dodatkowo poniżej przedstawiono wyniki przeszukiwania strony internetowej AOTM (wyszukiwanie poszerzone dla wszystkich leków stosowanych w leczeniu padaczki).

Tabela 7. Rekomendacje wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów padaczkowych

Agencja / instytucja	Lewetyracetam
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych (Polska)	brak rekomendacji
NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (Wielka Brytania)	zgodnie z wytycznymi (rozdział 3)
SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; NHS Scotland (Szkocja)	pozytywne rekomendacje
CDEC - <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ; CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada)	brak rekomendacji
OHTAC - <i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i> (Kanada)	brak rekomendacji
AHRQ – <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> (USA)	brak rekomendacji
HSAC - <i>Health Services Assessment Collaboration</i> (Nowa Zelandia)	brak rekomendacji
PTAC - <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> ; PHARMAC - <i>Pharmaceutical Management Agency</i> (Nowa Zelandia)	brak rekomendacji
PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australian Government – <i>Department of Health and Ageing</i> (Australia)	brak rekomendacji
HAS - <i>Haute Autorite de Sante</i> (Francja)	pozytywne rekomendacje

4.1. Scottish Medicines Consortium (SMC) i Haute Autorite de Sante (HAS)

Scottish Medicines Consortium (SMC) wydał jedną pozytywną rekomendację odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów padaczkowych w ramach finansowania przez NHS Scotland:

- lewetyracetam (Keppra®) - tabletki 250, 500, 750 i 1000 mg oraz roztwór do stosowania doustnie 100 mg/ml – lek został przyjęty do ograniczonego stosowania jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką [50] (rekomendacja wydana w 2008 r.; w 2007 r. wydano negatywną rekomendację w powyżej opisanym wskazaniu [51]).

Haute Autorite de Sante (HAS) wydał pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii padaczki zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi [52].

4.2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) nie oceniała do tej pory lewetyracetamu w leczeniu padaczki. Spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu padaczki ocenie zostały poddane trzy preparaty we wskazaniu padaczka lekooporna / leczenie padaczki w III rzucie i Rada Konsultacyjna AOTM wydała odpowiednie stanowiska / rekomendacje:

- Rekomendacja Rady Konsultacyjnej z 2007 roku dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej - RK AOTM nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej [44];
- Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione – RK AOTM rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych [45];
- Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej – RK AOTM rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych [46];
- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego – RK AOTM uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat [47].

23 kwietnia 2012 r. odbyło się 14 posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego została przygotowana opinia w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: „Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenie u dzieci do drugiego roku życia”, „Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia” i „Lekooporne napady padaczkowe – do 12 roku życia” w zakresie leków zawierających substancje czynne lamotryginum, levetiracetamum, topiramatum – RK AOTM uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce

Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12 [48].

Dodatkowo w grudniu 2009 roku AOTM otrzymała zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8365-129/GB/09; 1070/09; 7.12.2009) dotyczące przygotowania rekomendacji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania lub warunków jego realizacji preparatów leczniczych: levetiracetam (Keppra®), tiagabina (Gabitril®) i wigabatryna (Sabril®) we wskazaniu padaczka [49].

5. Oceniana interwencja i potencjalne komparatory

5.1. Lewetyracetam

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® (tabletki powlekane; 250, 500, 750 i 1000 mg) [16].

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): leki przeciwpadaczkowe (N03AX14)

Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się inny niż sposób działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji.

Wskazania do stosowania:

Levetiracetam GSK® jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.

Levetiracetam GSK® jest wskazany jako terapia wspomagająca:

- w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką;
- w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną;
- w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

Dorośli i dzieci w wieku od 16 lat (monoterapia):

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 500 mg dwa razy na dobę i może być osiągnięta po 2 tygodniach stosowania dawki 250 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększać co 2 tygodnie o 250 mg dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież w wieku <16 lat (monoterapia):

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewetyracetamu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Brak dostępnych danych.

Działania niepożądane:

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: senność, astenia/zmęczenie.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Keppra® (tabletki powlekane, 250 mg) wydano w dniu 29 września 2000 r. [17]. FDA zaaprobowało lewetyracetam (preparat Keppra®, tabletki) w dniu 30 listopada 1999 r. [18]

5.2. Karbamazepina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin® (200 mg, tabletki) [19].

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): leki przeciwdrgawkowe, pochodne karboksamidu (N03AF01)

Obecnie uważa się, że mechanizm przeciwpadaczkowego działania karbamazepiny polega na hamowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych. Karbamazepina wiąże się z tymi kanałami, utrzymując je w stanie nieczynnym. W związku z tym zmniejsza się pobudliwość komórek i częstotliwość seryjnych wyładowań potencjału czynnościowego w odpowiedzi na powtarzające się pobudzenia. W ognisku padaczkowym zanikają napadowe stany depolaryzacji.

Wskazania do stosowania:

Padaczka:

Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:

1. napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe);
2. napady uogólnione toniczno-kloniczne (*grand mal*);
3. napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione).

Neuralgia nerwu trójdzielnego:

Karbamazepina wskazana jest w leczeniu bólu związanego z typową neuralgią nerwu trójdzielnego. Jest również skuteczna w neuralgii nerwu językowo-gardłowego.

Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.

Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu

(wskazania do stosowania zgodnie z ChPL dla pozostałych preparatów zawierających karbamazepinę opisano w rozdziale 6).

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

Początkowo 100 mg do 200 mg raz lub dwa razy na dobę. Dawkę zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych o 200 mg na dobę, w 3 lub 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, najczęściej do dawki 800 mg do 1200 mg na dobę.

U dzieci w wieku 12-15 lat dawka dobową nie powinna być większa niż 1000 mg, a u pacjentów powyżej 15 lat nie większa niż 1200 mg. Niektórzy dorośli wymagają zastosowania produktu w dawce 1600 mg, a nawet 2000 mg na dobę.

Dawkę dobową należy przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku 6-12 lat:

Początkowo 100 mg dwa razy na dobę. Dawkę zwiększać co tydzień o 100 mg na dobę w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego.

Dawka dobową nie powinna być większa niż 1000 mg. Efekt terapeutyczny występuje zwykle po dawce od 400 mg do 800 mg na dobę.

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

Początkowo od 10 do 20 mg/kg mc na dobę w 2 do 3 dawkach podzielonych. Dawkę zwiększać co tydzień, w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego.

Dawka dobową nie powinna być większa niż 35 mg/kg mc.

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Działania niepożądane:

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: leukopenia, zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie, nudności, wymioty, skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywka, zwiększona aktywność transpeptydazy-glutamyliowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych zwykle bez znaczenia klinicznego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Karbamazepina jest obecna na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Amizepin® (tabletki, 200 mg) wydano w dniu 8 grudnia 1967 roku. FDA zaaprobowало karbamazepinę (preparat Tegretol®, tabletki) w dniu 11 marca 1968 r. [20]

5.3. Walproinian

Na potrzeby niniejszej analizy, zgodnie z ChPL oraz piśmiennictwem naukowym, przyjęto określenie „walproinian” na wszystkie preparaty zawierające kwas walproinowy lub jego związki (sole - walproinian sodu i walproinian magnezu) oraz preparaty zawierające zarówno kwas walproinowy, jak również walproinian sodu.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Convulex® (kaps. miękkie) [21].

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych (N03AG01)

Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelinie międzysynaptycznej. Jako neuroprzekaźnik hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej.

Wskazania do stosowania:

W leczeniu:

- napadów uogólnionych w postaci:

- napadów mioklonicznych,
- napadów toniczno-klonicznych,
- napadów atonicznych,
- napadów nieświadomości,

- napadów ogniskowych:

- napadów z prostymi i złożonymi objawami,

- napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych,
- zespołu Lennox'a i Gastaut'a.

Choroba afektywna dwubiegunowa: Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny

(wskazania do stosowania zgodnie z ChPL dla pozostałych preparatów zawierających kwas walproinowy i/lub jego sole opisano w rozdziale 6).

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

Zazwyczaj dawka dobową powinna być podzielona na kilka dawek. Podczas monoterapii kwasem walproinowym, całkowita dawka dobową może być również podana raz na dobę, wieczorem (do maksymalnie 15 mg/kg masy ciała na dobę).

Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta oraz indywidualnej wrażliwości na walproinian. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowa kontrola stężenia produktu w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub nasilenia się działań niepożądanych.

Monoterapia:

Dorośli: Dawka początkowa powinna wynosić od 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, następnie powinna być stopniowo zwiększana o 5 mg/kg mc. w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli napadów. Następuje to zwykle, gdy dawka wynosi od 20 do 30 mg/kg mc. na dobę. Jeśli kontrola napadów nie zostanie osiągnięta w podanej dawce, dawkę można zwiększyć do 2500 mg na dobę.

Dzieci: Dawka początkowa u dzieci wynosi od 10 do 20 mg/kg mc., a dawka podtrzymująca – między 20 a 30 mg/kg mc.

Działania niepożądane:

W ChPL preparatu nie opisano dokładnie częstości występowania działań niepożądanych, dlatego z dostępnego opisu wybrano informacje dotyczące często występujących działań niepożądanych:

Kwas walproinowy hamuje drugą fazę agregacji płytek prowadząc do wydłużenia czasu krwawienia i często do trombocytopenii. Jest to zazwyczaj związane z dawkami większymi niż zalecane i jest przemijające. Często występuje łagodne odwracalne zahamowanie czynności szpiku. Powstawanie siniaków i krwawienia są wskazaniem do odstawienia produktu na czas badania przyczyny.

Często może pojawić się łagodna hiperamonemia, która jest zazwyczaj przejściowa i nie powoduje konieczności przerwania leczenia. Może objawiać się wymiotami, ataksją i zaburzeniem świadomości. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy przerwać. Często występuje także drżenie (objawy te są zależne od dawkowania) oraz parestezja.

Obserwuje się zwiększenie łaknienia, co powoduje zwiększenie masy ciała, co jest progresywne i znaczące. Często na początku leczenia występują podrażnienia układu pokarmowego i rzadziej nudności. Mogą wystąpić wymioty, biegunki, anoreksja i zaparcia.

Często występuje przemijająca utrata włosów, zależna od wielkości dawki. Działanie to ustępuje w ciągu 6 miesięcy, jednak włosy mogą odrosnąć bardziej kręcone.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Walproinian jest obecny na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Convulex® (kapsułki, 500 mg) wydano w dniu 8 marca 1999 roku. FDA zaaprobowало kwas walproinowy (preparat Depakene®, kapsułki 250 mg) w dniu 28 lutego 1978 r. [22]

6. Zestawienie wskazań rejestracyjnych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lewetyracetamu (Levetiracetam GSK®)

Karbamazepina i walproinian wskazane są do stosowania w monoterapii wszystkich typów napadów częściowych i uogólnionych. Stosowanie pozostałych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu padaczka jest ograniczone do wybranych typów, uogólnionych lub częściowych, napadów padaczkowych (fenobarbital, etosuksymid, prymidon, klonazepam i fenytoina), natomiast lewetyracetam w monoterapii jest wskazany tylko w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnice uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką (Tabela 8).

Tabela 8. Zestawienie wskazań rejestracyjnych zgodnie z ChPL – leki refundowane w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lewetyracetam

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
Levetiracetamum	Levetiracetam GSK (tabl. powł. 250, 500, 750, 1000 mg)	<p>Lek jest wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.</p> <p>Lek jest wskazany jako terapia wspomagająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką. • w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną. • w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.
Leki refundowane w Polsce we wskazaniu: padaczka		
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	Leczenie uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych i napadów częściowych prostych
	Luminalum UNIA, tabl., 100 mg	Padaczka – napady częściowe i uogólnione toniczno-kloniczne
	Luminalum, czopki, 15 mg	Wskazany jako środek uspokajający
Primidonum	Mizodin, tabl., 250 mg	W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi w napadach padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych (<i>grand mal</i>), nocnych mioklonicznych, częściowych złożonych (psychomotorycznych) i częściowych prostych
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	<p>Padaczka (napady uogólnione, napady częściowe złożone);</p> <p>Zapobieganie napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy;</p> <p>Nerwoból nerwu trójdzielnego (tylko w przypadku, gdy karbamazepina okazała się nieskuteczna lub w przypadku nadwrażliwości (nietolerancji) na karbamazepinę.</p>
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	Pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg	Padaczka u dorosłych i u dzieci – napady uogólnione: akinetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe)
	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	
Carbamazepinum	Amizepin 200 mg, tabletki	<p><u>Padaczka:</u> Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe); 2. napady uogólnione toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>); 3. napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione). <p><u>Neuralgia nerwu trójdzielnego:</u> Karbamazepina wskazana jest w leczeniu bólu związanego z typową neuralgią nerwu trójdzielnego. Jest również skuteczna w neuralgii nerwu językowo-gardłowego. Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.</p> <p><u>Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu.</u></p>
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	<ul style="list-style-type: none"> - padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych; - idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego; - idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; - ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; - nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego;
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	
	Finlepsin 200, tabletki, 200 mg	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	<p>Padaczka: napady częściowe złożone lub proste, napady uogólnione toniczno-kloniczne; mieszane postacie napadów;</p> <p>Zespoły maniakalne oraz zapobieganie zaburzeniom maniakalno-depresyjnym (dwubiegunowym);</p> <p>Alkoholowy zespół abstynencyjny;</p> <p>Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach z utratą świadomości (<i>petit mal</i>) oraz w napadach mioklonicznych.</p>
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	<p>Padaczka: napady częściowe złożone lub proste, napady uogólnione toniczno-kloniczne; mieszane postacie napadów;</p> <p>Zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej);</p> <p>Alkoholowy zespół abstynencyjny;</p> <p>Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego, idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego.</p> <p>Lek jest zazwyczaj nieskuteczny w napadach nieświadomości (<i>petit mal</i>) oraz w napadach mioklonicznych.</p>
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml 100 ml	
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml 250 ml	
	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	<p>Padaczka: napady częściowe złożone lub proste, napady uogólnione toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>); mieszane postacie padaczki;</p> <p>Zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym u pacjentów hospitalizowanych;</p> <p>Nerwoból nerwu trójdzielnego;</p> <p>Samoistny nerwoból nerwu językowo-gardłowego;</p> <p>Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, szczególnie u pacjentów nie reagujących na terapię związkami litu.</p>
	Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	
	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
Acidum valproicum	Convulex , kaps. miękkie, 500 mg	<p>W leczeniu napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości, a także w leczeniu napadów ogniskowych: napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox'a i Gastauta.</p> <p>Choroba afektywna dwubiegunowa: Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.</p>
	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	
	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powł., 200 mg	<p>Różne postaci padaczki, a w szczególności: padaczka o napadach pierwotnie uogólnionych (<i>grand mal, petit mal</i>); padaczka miokloniczna; padaczka światłoczuła; inne postaci padaczki – jako lek drugiego wyboru, również jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem fenobarbitalu)</p>
Natrii valproas	Convulex , syrop, 50 mg/ml	<p>Leczenie pierwotnych napadów padaczkowych uogólnionych: napady kloniczne, toniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, napady miokloniczne i atoniczne oraz częściowych napadów padaczkowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione</p>
	Depakine , syrop, 288,2 mg/5ml	<p>U dorosłych i dzieci w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady kloniczne, toniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, napady miokloniczne i atoniczne; - w leczeniu napadów częściowych: napady częściowe, które są lub nie są wtórnie uogólnione.
	Orfiril 150, tabl. , 150 mg	<ul style="list-style-type: none"> - uogólnione napady padaczkowe w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych; - napady częściowe i wtórnie uogólnione; - leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle nietolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii. <p>W przypadku leku w postaci kapsułek i minisaszetek dodatkowo: leczenie skojarzone innych typów napadów np.: częściowych prostych i złożonych, napadów wtórnie uogólnionych opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi.</p>
	Orfiril 300, tabl. , 300 mg	
	Orfiril 600, tabl. , 600 mg	
	Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny, 300 mg/5ml	
	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	
Orfiril long 1000, minisaszetki, 1000 mg		

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
	Orfiril long 500, minisaszetki, 500 mg	
	Orfiril long 300, kaps., 300 mg	
	Orfiril long 150, kaps., 150 mg	
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	<p>Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione: typowe i nietypowe napady nieświadomości (<i>petit mal</i>), napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>), mieszane postaci napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości oraz napady atoniczne;</p> <p>Lek może być również stosowanych w innych rodzajach padaczki, niereagujących odpowiednio na inne leki przeciwpadaczkowe jak: napady padaczkowe częściowe: zarówno proste (ogniskowe), jak i złożone (psychomotoryczne), napady wtórne uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne;</p> <p>Zapobieganie i leczenie fazy maniakalnej w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych.</p>
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	<p>- w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne i napady nieświadomości;</p> <p>- w leczeniu napadów częściowych: napady proste lub złożone, napady wtórnie uogólnione, zespół Lennox-Gastauta;</p> <p>- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle nietolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.</p>
	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	
	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	<p>- w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne i napady mieszane;</p> <p>- w leczeniu napadów częściowych: napady proste lub złożone, napady wtórnie uogólnione, zespoły specyficzne (Westa, Lennox-Gastaut);</p> <p>- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle nietolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.</p>
	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	
	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 333,30+145,14mg	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
	Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 500,06+217,75mg	
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	
	ValproLEK 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,2+0,087 g	<p>Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione: typowe i atypowe napady nieświadomości (<i>petit mal</i>); napady miokloniczne; napady toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>); postaci mieszane napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości, napady atoniczne.</p> <p>Lek może być również stosowanych w innych rodzajach padaczki, niereagujących odpowiednio na inne leki przeciwdrgawkowe jak: napady padaczkowe częściowe: zarówno proste (o początku ogniskowym), jak i złożone (psychomotoryczne), napady wtórne uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.</p>
	ValproLEK 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,333+0,145 g	

7. Wstępna analiza kliniczna na podstawie wyników opracowań wtórnych (monoterapia padaczki)

W Tabeli 10 przedstawiono wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w monoterapii padaczki. Do niniejszej analizy nie włączono przeglądów dotyczących wyłącznie leczenia adjuwantowego / leczenia padaczki lekoopornej, ani terapii stanów padaczkowych. W celu odnalezienia przeglądów systematycznych przeszukano bazę The Cochrane Library (użyta strategia wyszukiwania została zaprezentowana w Tabeli 9). Zastosowana strategia dała 3 197 trafień, z czego 71 prac to zakończone przeglądy systematyczne opracowane przez The Cochrane Collaboration oraz 83 to inne przeglądy systematyczne. Przeszukano także bazę Medline (przez Pubmed) w celu odnalezienia dodatkowych opracowań wtórnych dotyczących lewetyracetamu, stosując strategię wyszukiwania opierającą się na słowach kluczowych występujących w tytule: *epilepsy, levetiracetam* oraz zawężając liczbę trafień do metaanaliz, przeglądów systematycznych i prac opublikowanych w języku angielskim. Zastosowana strategia przyniosła 20 trafień. Analizy wyników przeglądów dokonano na podstawie abstraktów.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#1	(epilepsy):ti	1610
#2	(epileptic):ti	241
#3	(antiepileptic):ti	282
#4	(epilep*):ti	1941
#5	(seizure*):ti	1073
#6	(convulsion*):ti	66
#7	(anticonvulsant*):ti	180
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3197

Łącznie do analizy zakwalifikowano 21 przeglądów systematycznych i opracowań wtórnych dotyczących leczenia padaczki różnych typów. Na podstawie ich wyników można stwierdzić, że lewetyracetam jest lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy lekami 1 i 2 generacji (Connock 2006, Weijenberg 2010), chociaż niektórzy wskazują na większą tolerancję leków

nowej generacji (Connock 2006). Wskazuje się, iż nowsze leki przeciwpadaczkowe stosowane w monoterapii mogą być opłacalne w leczeniu pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, u których terapia lekami starszej generacji jest nieskuteczna, lub gdy wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania starszych leków przeciwpadaczkowych, natomiast nowsze leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być opłacalne w porównaniu z kontynuacją leczenia obecnie stosowanego. U pacjentów z nowo zdiagnozowanymi napadami częściowymi starsze leki przeciwpadaczkowe są prawdopodobnie bardziej efektywne kosztowo niż leki nowej generacji, aczkolwiek istnieje znaczna niepewność co do uzyskanych wyników (Wilby 2005). Trzeba jednak nadmienić, że większość odnalezionych przeglądów została opracowana stosunkowo dawno i mogły się pojawić badania kliniczne zmieniające dotychczasowe wnioski. Dodatkowo autorzy odnalezionych przeglądów często wskazują na heterogeniczność odnalezionych badań klinicznych oraz niespójności w zakresie otrzymanych wyników w poszczególnych badaniach (Weijenberg 2010). Również często podkreślany jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących leki przeciwpadaczkowe między sobą, a heterogeniczność prac uniemożliwia przeprowadzenie porównań pośrednich. Z tego względu większość opracowań The Cochrane Collaboration została przygotowana w oparciu o dane dla poszczególnych pacjentów z różnych badań.

Najnowsze opracowania dotyczące lewetyracetamu wskazują, że jest on skuteczną opcją terapeutyczną w monoterapii pacjentów z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi. Lewetyracetam nie powoduje zaburzeń poznawczych lub polekowego przyrostu masy ciała, ale wpływa na wzrost ryzyka behawioralnych działań niepożądanych (Lyseng-Williamson 2011). U dzieci skuteczność lewetyracetamu została wykazana w niektórych badaniach klinicznych, zarówno w terapii adjuwantowej, jak również monoterapii padaczek uogólnionych i częściowych oraz dla niektórych typów zespołów padaczkowych w okresie niemowlęctwa i dzieciństwa (np. młodzieńcza padaczka miokloniczna, łagodna padaczka rolandyczna i zespół *Jeavonsa*) (Verrotti 2010).

Tabela 10. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych dla różnych LPP w leczeniu padaczki

Przeгляд	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Przeгляды The Cochrane Collaboration				
Taylor 2003 [23]	4/599	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	PHB vs PHT (monoterapia)	Brak różnic w odniesieniu do kontroli napadów. PHB jest częściej odstawiany głównie ze względu na AE.
Tudur 2001 [24]	5/669	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	VPA vs PHT (monoterapia)	Brak różnic w odniesieniu do kontroli napadów. Brak dowodów uzasadniających wspieranie systemowe stosowania VPA w przypadku napadów uogólnionych toniczno-klonicznych oraz PHT w przypadku napadów częściowych. Nie znaleziono uzasadnienia dla stosowania VPA w przypadku napadów uogólnionych innych niż toniczno-kloniczne.
Tudur 2003 [25]	4/684	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	PHB vs CBZ (monoterapia)	CBZ cechuje się lepszą tolerancją niż PHB. Brak wiarygodnych dowodów stwierdzających istnienie różnicy w ogólnej kontroli napadów pomiędzy porównywanymi lekami, aczkolwiek wykazano pewne różnice w podgrupach w odniesieniu do czasu do pierwszego napadu, który był dłuższy dla osób z napadami częściowymi przyjmujących PHB, zaś CBZ okazała się lepsza u pacjentów z napadami uogólnionymi.
Tudur 2002 [26]	3/551	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	CBZ vs PHT (monoterapia)	Brak różnic w odniesieniu do kontroli napadów. Brak różnic również w analizie w podgrupach ze względu na typ padaczki.
Marson 2000 [27]	5/1265	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	CBZ vs VPA (monoterapia)	Brak wiarygodnych dowodów świadczących o istnieniu różnic pomiędzy CBZ i VPA w monoterapii napadów częściowych czy też uogólnionych toniczno-klonicznych. CBZ jest powszechnie stosowana w leczeniu napadów częściowych natomiast VPA jest stosowany w terapii napadów uogólnionych. Nie znaleziono dowodów na poparcie przekonania, że VPA jest lepszy od CBZ w terapii uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, chociaż stwierdzono, że VPA wypada korzystniej w terapii ludzi młodych, zaś CBZ u starszych osób, co może być spowodowane tym, że padaczka uogólniona jest bardziej powszechna w dzieciństwie i okresie dojrzewania.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Posner 2005 [28]	5/x	Napady nieświadomości u dzieci i młodzieży	ETO vs VPA vs LTG	Brak wystarczających dowodów niezbędnych do wykazania wyższości którejś z rozpatrywanych interwencji w terapii napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży. VPA może prowadzić do nadwagi oraz może powodować wady wrodzone płodu. W jednym małym badaniu wykazano, że LTG zmniejsza ryzyko wystąpienia napadów w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono różnic w skuteczności między VPA i ETO, ale niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.
Powell 2010 [29]	10/x	Nowo zdiagnozowana padaczka	CBZ IR vs CBZ CR	W 1 z 10 badań wykazano mniejszą częstość napadów u pacjentów przyjmujących CBZ o powolnym uwalnianiu w porównaniu do tej o szybkim uwalnianiu. CBZ o powolnym uwalnianiu zmniejsza ryzyko wystąpienia AE, jednak to wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.
Gamble 2006 [30]	5/1384	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	LTG vs CBZ (monoterapia)	LTG cechuje się lepszą tolerancją niż CBZ, aczkolwiek CBZ wydłuża czas do pierwszego napadu oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów. Różnice dotyczące skuteczności są nieistotne statystycznie.
Koch 2009 [31]	3/723	Napady częściowe	OXC vs CBZ (monoterapia)	Brak różnic pomiędzy ocenianymi lekami w zakresie skuteczności i AE ogółem. Ryzyko nudności i wymiotów było niższe w grupie CBZ.
Muller 2006 [32]	2/480	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	OXC vs PHT (monoterapia)	OXC cechuje się wyższą skutecznością oraz tolerancją w monoterapii pacjentów z napadami częściowymi.
Xiao 2012 [33]	5/734	Padaczka	VGB vs CBZ (monoterapia)	Brak różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tolerancji na lek oraz czasu do uzyskania 6 mies. remisji po ustabilizowaniu dawki. Mniej korzystne wyniki uzyskano w zakresie czasu do pierwszego napadu u pacjentów stosujących VGB. VGB powoduje zwiększenie ryzyka wzrostu masy ciała oraz zaburzeń pola widzenia. VGB u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką powinna być stosowana ostrożnie i raczej nie jako terapia I rzutu. Monitorowanie zaburzeń widzenia jest niezbędne.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Inne przeglądy odnalezione w bazie The Cochrane Library				
Connock 2006 [34]	x/x	Padaczka u dzieci (różne typy)	Leki nowej generacji (GBP, LTG, LEV, OXC, tiagabina, TPM i VGB).	Leki nowej generacji są równie skuteczne co leki starszej generacji, ale cechują się lepszą tolerancją. Przeprowadzone analizy nie wskazują jednoznacznie na przewagę kosztową leków nowej generacji, ale również nie stwierdzono, aby były ewidentnie nieefektywne kosztowo.
Wilby 2005 [35]	212/x	Padaczka u dorosłych (różne typy)	Leki nowej generacji (GBP, LTG, LEV, OXC, tiagabina, TPM i VGB)	Brak wystarczającej liczby dobrej jakości badań klinicznych potwierdzających korzyści ze stosowania nowych LPP nad starszymi LPP w monoterapii czy też terapii adjuwantowej, jak również potwierdzających różnice między nimi. Ograniczone, słabej jakości badania wskazują, że LTG i OXC pozwalają na znaczącą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu do starszych LPP, brak jednak spójnych statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym odsetka pacjentów wolnych od napadów. Brak różnic pomiędzy monoterapią LTG i CBZ u starszych pacjentów. Brak spójnych i przekonujących dowodów, pozwalających wyciągać wnioski dotyczące względnego bezpieczeństwa i tolerancji nowych LPP między sobą, starszymi LPP lub placebo. Ogólnie rzecz biorąc, dane odnoszące się do skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji nie wykazały spójnych i statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami, wyjątek stanowiło porównanie między nowymi LPP stosowanymi adjuwantowo i placebo, gdzie wykazano istotne różnice na korzyść nowszych LPP (jednak próby charakteryzowały się często krótkim okresem interwencji oraz wyniki przedstawiano w populacji mieszanej pacjentów z napadami częściowymi i uogólnionymi). Nowsze LPP stosowane w monoterapii mogą być opłacalne w leczeniu pacjentów, u których wystąpiły AE, u których terapia starszymi LPP jest nieskuteczna, lub gdy wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania starszych LPP. Analiza ekonomiczna wskazuje również, że nowsze LPP stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być opłacalne w porównaniu z kontynuacją leczenia obecnie stosowanego. U pacjentów z nowo zdiagnozowanymi napadami częściowymi starsze LPP są prawdopodobnie bardziej efektywne kosztowo niż nowe LPP, aczkolwiek istnieje znaczna niepewność co do uzyskanych wyników.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Banach 2010 [36]	7/712	Padaczka u kobiet w ciąży	CBZ / VPA vs brak leczenia	Ekspozycja na VPA u kobiet w ciąży wiąże się ze zmniejszeniem inteligencji u dzieci. Przyjmowanie CBZ w ciąży nie wpływa na zmniejszenie inteligencji mierzonej za pomocą skali FSIQ i VIQ u dzieci, aczkolwiek w skali PIQ stwierdzono znacznie niższy wynik u dzieci eksponowanych na CBZ w porównaniu z dziećmi, których matki były nieleczone.
Lo 2011 [37]	8/x	Padaczka lekooporna	LEV vs PLC	LEV jest terapią o udowodnionej skuteczności w terapii adjuwantowej pacjentów z padaczką lekooporną. W porównaniu z placebo redukuje częstość napadów. LEV nie wpływa na wzrost ryzyka SAE.
	1/x	Padaczka nowo zdiagnozowana	LEV vs PLC	Wymagana większa liczba badań.
	1/x	Profilaktyka po urazach mózgu	LEV vs PLC	Wymagana większa liczba badań.
Pal 2006 [38]	9/x	Padaczka dziecięca	PHB vs inne LPP	Odnalezione badania w większości cechują się niską jakością. Nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy PHB a innymi LPP, jednocześnie nie odnaleziono dowodów na całkowite potwierdzenie skuteczności PHB. Brak przekonujących dowodów na wzrost ryzyka behawioralnych AE przypisywanych PHB w porównaniu do innych LPP. Badania z maskowaniem nie wykazały istotnych różnic w odniesieniu do behawioralnych czy poznawczych AE pomiędzy PHB a innymi LPP w padaczce u dzieci. Z kolei w badaniach bez zaślepienia wykazano wzrost ryzyka AE.
Bang 2003 [39]	x/x	Padaczka u dzieci	OXC vs PHT	OXC w monoterapii jest równie skuteczna jak PHT u dzieci z napadami częściowymi lub uogólnionymi toniczno-klonicznymi. OXC w monoterapii jest lepiej tolerowana niż PHT.
Przeglądy i opracowania wtórne odnalezione w bazie PubMed				
Weijenberg 2010 [40]	9/x	Dzieci <18 lat z padaczką	Leki 1 generacji vs leki 2 generacji (monoterapia)	Brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, aczkolwiek badania cechowały się znaczną heterogenicznością.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Lyseng-Williamson 2011 [41]	x/x	Padaczka (różne typy)	LEV	Skuteczność LEV o natychmiastowym uwalnianiu w kontrolowaniu napadów została udowodniona w wielu randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych u pacjentów z padaczką. LEV w terapii adjuwantowej pozwala zmniejszyć częstość napadów u dzieci i dorosłych z lekoopornymi napadami częściowymi w znacznie większym stopniu niż placebo. LEV w monoterapii charakteryzuje się podobną skutecznością co CBZ o kontrolowanym uwalnianiu u pacjentów z nowo rozpoznanymi napadami częściowymi. LEV w terapii adjuwantowej w porównaniu z placebo pozwala na kontrolę choroby u pacjentów z idiopatyczną padaczką uogólnioną z napadami mioklonicznymi lub z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi. Ponadto, LEV w porównaniu z placebo wpływa na poprawę jakości życia. Chociaż AE związane z leczeniem były często obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących LEV, ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno AE związane z leczeniem był zbliżony w grupie LEV i placebo, przy czym nasilenie większości AE było łagodne do umiarkowanego. LEV nie powoduje zaburzeń poznawczych lub polekowego przyrostu masy ciała, ale wpływa na wzrost ryzyka behawioralnych AE u niektórych pacjentów.
Verrotti 2010 [42]	x/x	Padaczka dziecięca	LEV	Skuteczność LEV została wykazana w niektórych badaniach klinicznych zarówno w terapii adjuwantowej, jak i monoterapii padaczek uogólnionych i częściowych dziecięcych oraz dla niektórych typów zespołów padaczkowych w okresie niemowlęctwa i dzieciństwa (np. młodzieńcza padaczka miokloniczna, łagodna padaczka rolandyczna i zespół Jeavonsa). Ponadto LEV może być cennym rozwiązaniem dla dzieci z padaczką lekooporną. LEV cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancją. Wśród odnotowanych działań AE, zmiany w zachowaniu, a nawet reakcje psychotyczne zdają się występować częściej u pacjentów młodszych (poniżej 4 lat). Początek objawów zwykle występuje na początku, nawet podczas fazy miareczkowania, a w wielu przypadkach, przy nawet niskiej dawce (<20 mg /kg/dobę). Te AE ustępują po odstawieniu LEV. Podsumowując, wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują, że LEV jest lekiem skutecznym o dużym spektrum, jak również posiada korzystny profil bezpieczeństwa. Lek ten można uznać za cenną opcję w leczeniu padaczki u dzieci.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Briggs 2004 [43]	x/x	Padaczka	LEV	W porównaniu z placebo LEV zwiększa ryzyko AE tj.: senność, osłabienie, infekcje (głównie przeziębienie) i zawroty głowy. AE występują zazwyczaj w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia, nie są zależne od dawki, o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, zwykle ustępują bez konieczności odstawienia leków i są przemijające, ustępują również po odstawieniu. Brak istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych i masie ciała. Reakcje nadwrażliwości były rzadkie i żadne specyficzne AE nie zostało zgłoszone. Na podstawie badań otwartych wykazano wzrost ryzyka behawioralnych AE u dzieci i pacjentów z problemami behawioralnymi w wywiadzie. LEV okazuje się być bezpieczny i dobrze tolerowany. Jak dotąd, wydaje się mieć korzystny profil bezpieczeństwa w szczególności w populacjach takich jak: dzieci, osoby starsze i pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby. Wstępne dane u kobiet w ciąży są obiecujące, ale więcej danych jest niezbędne w celu oceny wpływu LEV na rozwijający się płód i zmiany farmakokinetyczne.

x – brak danych

8. Wstępna analiza kliniczna dla lewetyracetamu na podstawie badań RCT

8.1. Etapy analizy

Celem wstępnej analizy klinicznej była ocena dostępności badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu w monoterapii napadów padaczkowych, zarówno u osób dorosłych, jak również u młodzieży (zgodnie z ChPL lewetyracetam jest wskazany w leczeniu pacjentów od 16 lat życia).

Wstępna analiza kliniczna dla lewetyracetamu została opracowana, obok analizy wyników opracowań wtórnych, w oparciu o wyniki badań RCT odnalezionych w wyniku wstępnego przeglądu literatury. W ramach prac nad wstępną analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeprowadzono wyszukiwanie wybranych baz informacji medycznej,
- dokonano selekcji doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia),
- wyekstrahowano najważniejsze wyniki badań oraz opracowano wnioski.

Wstępna analiza kliniczna charakteryzowała się uproszczonym procesem wyszukiwania publikacji (m.in. jeden analityk selekcjonujący doniesienia naukowe na każdym etapie wyszukiwania, niska czułość strategii wyszukiwania), co wiąże się z ryzykiem nieuwzględnienia istotnych dla ocenianego problemu zdrowotnego doniesień naukowych. Przedstawione we wstępnej analizie klinicznej wyniki są orientacyjne.

Każde badanie RCT uwzględnione we wstępnej analizie klinicznej, zostało scharakteryzowane pod względem populacji i interwencji. Przedstawiono również najważniejsze wyniki odnalezionych doniesień naukowych.

8.2. Kryteria włączenia doniesień naukowych

Populacja:

- pacjenci z padaczką (niezależnie od wieku oraz etiologii i rodzaju napadów padaczkowych)

Interwencja:

- lewetyracetam stosowany w monoterapii

Do analizy włączano wszystkie odnalezione badania RCT niezależnie od ocenianej dawki i sposobu podania leku.

Komparatory:

Do analizy włączano wszystkie badania RCT niezależnie od interwencji terapeutycznej, z którą bezpośrednio porównywano lewetyracetam.

Punkty końcowe:

Do analizy włączano wszystkie badania RCT niezależnie od analizowanych efektów zdrowotnych - punktów końcowych.

Metodyka badań klinicznych:

- badania randomizowane.

8.3. Strategia wyszukiwania i przeszukane bazy informacji medycznej

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania, którą wykorzystano przy przeszukiwaniu wybranych baz informacji medycznej (Medline (przez Pubmed) i The Cochrane Library - *Cochrane Central Register of Controlled Trials*). W strategii wyszukiwania użyto słów kluczowych odnoszących się do populacji, ocenianej interwencji oraz metodyki doniesień naukowych (Tabela 11). Zaprojektowana strategia wyszukiwania charakteryzowała się stosunkowo małą czułością, ale umożliwiła odnalezienie większości istotnych, z punktu widzenia wstępnej analizy klinicznej, doniesień naukowych.

W ramach wstępnej analizy klinicznej selekcję doniesień naukowych z baz informacji medycznej przeprowadzała jedna osoba [REDACTED]. Analizę oparto na danych dostępnych w abstraktach. Data przeprowadzenia ostatniego przeszukania: 4 maj 2012 r.

Tabela 11. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe
Populacja	epilepsy, epilepsies, seizure, disorder, disorders, epileptic,

Obszar	Słowa kluczowe
	antiepileptic, anti-epileptic
Interwencja	levetiracetam, etiracetam, keppra
Metodyka	randomized, randomised, controlled, trial, trials, RCT, random, random* (wyszukiwanie zawężono poprzez zastosowanie słów kluczowych odnoszących się do metodyki w bazie Medline)

8.4. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wykorzystując opracowaną wcześniej strategię wyszukiwania, odnaleziono:

- 328 publikacji w bazie MEDLINE,
- 120 publikacji w bazie The Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*).

Ostatecznie do wstępnej analizy klinicznej dla lewetyracetamu włączono 6 badań klinicznych.

Przedstawiono również referencje odnalezionych abstraktów konferencyjnych wskazujących na istnienie dodatkowych badań klinicznych, których albo pełnych tekstów nie udało się odnaleźć w ramach wstępnej analizy klinicznej, albo prace te są nadal nieopublikowane lub stanowią prezentację wyników jednego z odnalezionych badań klinicznych, jednak na podstawie tytułu nie można ustalić którego z nich.

W niektórych z abstraktów badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy nie opisano dokładnie populacji włączonej do badania (nie przedstawiono, czy leczenie dotyczy monoterapii, czy terapii skojarzonej padaczki lekoopornej), dlatego ostateczna liczba badań klinicznych uzyskana w ramach przeglądu systematycznego może różnić się od otrzymanej na podstawie wstępnego przeszukania wybranych baz informacji medycznej.

8.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzenia wstępnego wyszukiwania odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych dotyczących lewetyracetamu w monoterapii padaczki (Tabela 12). W ramach wstępnej analizy klinicznej nie przeprowadzono oceny wiarygodności odnalezionych badań, a wyniki wyekstrahowano z abstraktów.

Spośród 6 randomizowanych badań klinicznych:

- 2 prace dotyczyły porównania lewetyracetamu z placebo,
- w 2 badaniach porównywano lewetyracetam z karbamazepiną,
- w 1 badaniu oceniano lewetyracetam względem okskarbazepiny,
- natomiast w 1 pracy porównano lewetyracetam z lamotryginą i fenobarbitalem.

Ogólnie w odnalezionych badaniach klinicznych uczestniczyło 819 pacjentów z różnym typem padaczki i napadów padaczkowych, zarówno dorośli, jak również dzieci i młodzież. Okres leczenia / obserwacji wahał się od 2 tygodni (lewetyracetam vs placebo) do 24 miesięcy (lewetyracetam vs okskarbazepina). Głównym punktem końcowym wykorzystywanym do oceny skuteczności terapii była kontrola napadów padaczkowych. W niektórych pracach oceniano również wpływ leczenia na jakość snu oraz funkcje poznawcze. W badaniach klinicznych oceniano również profil bezpieczeństwa terapii.

Lewetyracetam w porównaniu z placebo w jednej z prac (Fattore 2011) istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko napadów padaczkowych, natomiast w drugiej (van Tuijl 2011) nie uzyskano istotnych statystycznie wyników najprawdopodobniej z powodu zbyt małej liczebności próby.

W pracach porównujących lewetyracetam z aktywnym leczeniem (karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, fenobarbital) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami odnośnie skuteczności leczenia lub nie podano poziomu istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. W badaniu Cumbo 2010 wykazano natomiast, że w grupie lewetyracetamu wystąpiło istotnie mniej działań niepożądanych w porównaniu z grupą lamotryginy i grupą fenobarbitalu.

Poniżej przedstawiono badania kliniczne, których wyniki prezentowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego lub badania, dla których w ramach wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono pełnego tekstu lub abstraktu:

- badania porównujące lewetyracetam z lamotryginą:
 1. Rosenow F, Bauer S, Reif P et al.; Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy; first results of the LALIMO study - an open randomized controlled head to head phase 3B trial [abstract no: E542]; *Epilepsia* 2009, VL: 50 Suppl 4, PG: 195-6; Conference proceedings: 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21-25 September 2008
 2. Rosenow F, Bauer S, Reif P et al.; Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy - results of the LaLiMo Study - an open randomized controlled head to head phase 3B trial including 410 patients; *Epilepsia* 2008, VL: 49 Suppl 7, PG: 106; Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, WA. 5-9 December, 2008. Abstract no 1.242
 3. Sasso E, Florindo I; Comparison of levetiracetam and lamotrigine in late-onset epilepsy; *Epilepsia* 2005, VL: 46 Suppl 6, PG: 271; Conference Proceedings: 26th International Epilepsy Congress, Paris, France. August 28th - September 1st, 2005. Abstract no: p830.
- badania porównujące lewetyracetam z karbamazepiną i walproinianem:

4. Guido M, de Tommaso M, La Neve A et al.; Event-related potentials in the evaluation of the effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive function in newly diagnosed epilepsy patients: preliminary results of a randomised trial; *Epilepsia* 2007, VL: 48 Suppl 7, PG: 107; Conference Proceedings: 27th International Epilepsy Congress, Singapore, 8th - 12th July 2007. Abstract no: p244.
5. Trinkka E, Van Paesschen W, Hallstrom Y et al.; The KOMET Study: an open-label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy [abstract no: 006]; *Epilepsia* 2009, VL: 50 Suppl 4, PG: 45; Conference proceedings: 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21-25 September 2008
6. Pohlmann-Eden B, Van Paesschen W, Hallstrom Y et al.; The Komet study: an open-label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly-diagnosed epilepsy; *Epilepsia* 2008, VL: 49 Suppl 7, PG: 448-9; Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, WA. 5-9 December, 2008. Abstract no 3.242.

Tabela 12. Zestawienie odnalezionych badań RCT dla lewetyracetamu

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Cumbo 2010 [56]	Pacjenci z napadami padaczkowymi i chorobą Alzheimer'a	95 (29/38/28)	LEV vs LTG vs PHB	4 tyg. (dostosowywane dawki) + 12 mies.	Brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych leków. Mniej AE w grupie LEV w porównaniu z LTG i PHB. LEV wpływa na poprawę funkcji poznawczych, natomiast LTG wpływa na poprawę nastroju.
Fattore 2011 [53]	Dzieci i młodzież z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami nieświadomości	59 (38/21)	LEV vs PLC	2 tyg.	Odpowiedź na leczenie (definiowana jako brak napadów klinicznych – 13 i 14 dzień obserwacji): 23,7% vs 4,8% (p=0,08) Brak napadów klinicznych i napadów potwierdzonych w zapisie EEG (w ciągu ostatnich 4 dni obserwacji): 18,4% vs 0,0% (p=0,04)
van Tuijl 2011 [54]	Pacjenci po udarze; leczenie w profilaktyce późnych napadów padaczkowych	16	LEV vs PLC	12 tyg.	Z powodu zbyt małej liczby pacjentów włączonych do badania nie można wyciągać wniosków dotyczących skuteczności LEV w prewencji napadów padaczkowych po udarze.
Cho 2011 [55]	Pacjenci z padaczką z napadami częściowymi	31 (16/15)	LEV vs CBZ (monoterapia)	4-6 tyg.	LEV: istotna statystycznie poprawa wydajności snu (p=0,039), ale brak poprawy subiektywnych parametrów snu. CBZ: istotne wydłużenie czasu snu wolnofalowego (p=0,038), ale brak istotnej zmiany pozostałych parametrów. Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do wpływu na sen.
Brodie 2007 [57]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką - napady częściowe lub napady toniczno-kloniczne uogólnione	579 (288/291)	LEV vs CBZ	12 mies.	U 73,0% pacjentów w grupie LEV i 72,8% w grupie CBZ nie wystąpiły napady padaczkowe przy przyjmowaniu ostatniej ocenianej dawki leku (różnica pomiędzy lekami nieistotna statystycznie). % utraty z badania z powodu AE wynosił 14,4% dla LEV i 19,2% dla CBZ.
Coppola 2007 [58]	Dzieci z nowo zdiagnozowaną łagodną padaczką rolandyczną (łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralnoskroniowej)	39 (21/18)	LEV vs OXC (monoterapia)	12-24 mies.	Po okresie follow-up wynoszącym średnio 18,5 mies. 90,5% pacjentów leczonych LEV i 72,2% pacjentów leczonych OXC nie miało napadów. Leki wydają się skuteczne i bezpieczne w leczeniu łagodnej padaczki rolandycznej u dzieci, które wymagają leczenia.

* - liczba pacjentów ogółem (liczba pacjentów w grupie badanej / grupie kontrolnej)

8.6. Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych (rozdział 8) oraz opracowań wtórnych (rozdział 7) przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej (Medline, The Cochrane Library). Umożliwiło to uwzględnienie we wstępnej analizie klinicznej najważniejszych doniesień naukowych opublikowanych na świecie. Pominięto jednak niektóre źródła informacji medycznej, a strategia wyszukiwania charakteryzowała się stosunkowo niską czułością. W ramach wstępnej analizy klinicznej nie przeprowadzono również pełnej oceny wiarygodności badań klinicznych i opracowań wtórnych, a wyniki wyekstrahowano z abstraktów (dla wszystkich badań RCT oraz większości opracowań wtórnych). Do planowanej analizy klinicznej zostaną włączone wszystkie badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, zostanie również przeprowadzona pełna ocena wiarygodności tych badań klinicznych.

9. Aktualna sytuacja na listach leków refundowanych w Polsce

9.1. Źródła danych sprzedażowych i cen preparatów

9.1.1. Sprzedaż refundowana

Wielkość sprzedaży leków, refundacji oraz dopłat świadczeniobiorcy w roku 2011 oszacowana została na podstawie Sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I-IV kwartał 2011 roku. Dla okresu styczeń-luty 2012 r. wielkości te oszacowano na podstawie Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) Narodowego Funduszu Zdrowia.

Tabela 13. Źródła danych sprzedażowych

Cel analizy	Źródło
Sprzedaż refundowana: Wielkość i wartość sprzedaży Kwota refundacji Kwota odpłatności	Dane NFZ: <ul style="list-style-type: none">• Uchwała Nr 6/2011/II [59],• Uchwała Nr 18/2011/II[60],• Uchwała Nr 25/2011/II [61],• Uchwała Nr 5/2012/II [62],• Komunikat DGL z 13 kwietnia 2012 [63],• Komunikat DGL z 15 maja 2012 [64].

Nie uzyskano danych odnośnie wielkości sprzedaży, wartości refundacji oraz wartości odpłatności świadczeniobiorców za preparaty stosowane w leczeniu padaczki. Dane uzyskane z NFZ zawierają jedynie dane zagregowane, bez podziału na wskazania, w których leki były refundowane.

W analizie przyjęto, że całość sprzedaży raportowana przez NFZ dotyczy padaczki.

9.1.2. Ceny i limit cenowy

Ceny analizowanych preparatów wykorzystane w analizie zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [65] oraz załącznika do tego obwieszczenia (Załącznik: „Podstawy limitu”).

Tabela 14. Źródła cen preparatów i limitów cenowych

Cel analizy	Źródło
Ceny preparatów	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [65]
Limit cenowy	Załącznik „Podstawy limitów” (dla obwieszczenia MZ opisanego powyżej)

9.2. Lewetyracetam we wskazaniu padaczka lekooporna

W roku 2011 sprzedano ponad 29,4 mln DDD preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Sprzedaż DDD w roku 2011 preparatów lewetyracetamu bez względu na postać (stałe i płynne, pozajelitowe) wynosiła ponad 5,8 mln DDD, co stanowiło ponad 19,9% sprzedaży DDD. Dla preparatów w postaci stałej i płynnej wartości te wynosiły odpowiednio ponad 5,6 mln DDD (19%) oraz 0,29 tys. DDD (0,97%). Preparatów stosowanych pozajelitowo sprzedano 30 DDD w roku 2011.

W roku 2011 płatnik publiczny wydał 176,5 mln zł na refundację preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Do tych kwot należy jednak podchodzić ostrożnie z uwagi na duży wzrost sprzedaży preparatów w grudniu 2011 r. w związku z wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [66] i zakupami dokonywanymi „na zapas” przez świadczeniobiorców. Pierwsze miesiące 2012 roku wskazują, że rynek wraca „do normy”, ale zapewne będzie to widoczne najwcześniej po publikacji danych za marzec i kwiecień 2012 r. Refundacja w roku 2011 preparatów lewetyracetamu bez względu na postać (stałe i płynne) wynosiła ponad 76,455 mln zł, co stanowiło 43,3% całej kwoty na refundację preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Dla preparatów w postaci stałej i płynnej wartości te wynosiły odpowiednio ponad 72,3 mln zł (40,9%) oraz 4,2 mln zł (2,36%).

W roku 2011 świadczeniobiorcy ponieśli wydatki na kwotę ok. 11,9 mln zł na zakup preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Odpłatność świadczeniobiorców w roku 2011 preparatów lewetyracetamu bez względu na postać (stałe i płynne) wynosiła ponad 0,56 mln zł, co stanowiło 4,68% całej kwoty na refundację preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Dla preparatów w postaci stałej i płynnej wartości te wynosiły odpowiednio ponad 0,51 mln zł (4,29%) oraz 0,05 mln zł (0,39%).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [65] lewetyracetam we wskazaniu padaczka lekooporna refundowany jest w trzech grupach limitowych do stosowania doustnego w zależności od postaci farmaceutycznej preparatu:

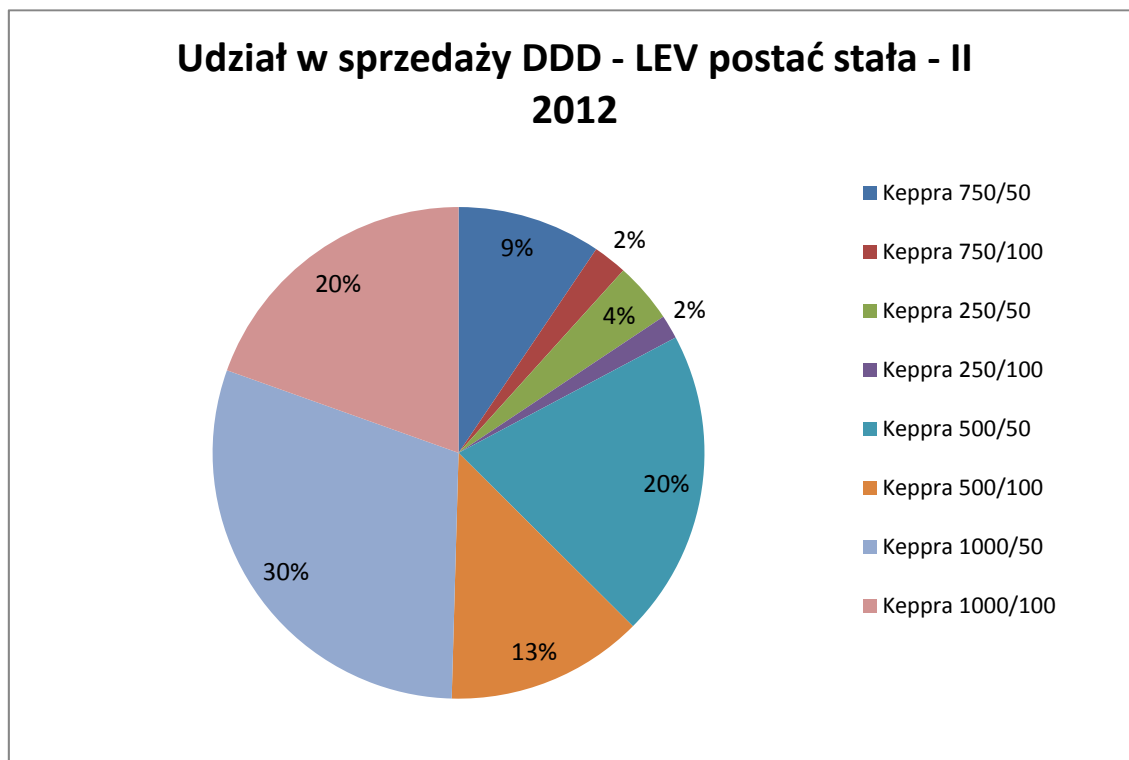
- 166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne,
- 166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne,
- 166.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego - lewetiracetam.

Postać stała

Podstawą limitu w grupie preparatów o stałej postaci jest preparat Levetiracetam Teva 250mg (50 tabl.) z urzędową ceną zbytu w wysokości 55,24 zł. Preparat ten w okresie I-II 2012 r. nie był refundowany.

Całość sprzedaży DDD należała do preparatów Kepra. Na refundację w lutym 2012 roku płatnik wydał ponad 5,56 mln zł (od początku roku ponad 9,64 mln zł), a świadczeniobiorcy ponieśli wydatki w kwocie ponad 71 tys. zł (odpowiednio 124 tys. zł).

Rysunek 1. Udział w sprzedaży DDD w grupie limitowej levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne (luty 2012 r.)



Postać płynna

Podstawą limitu w grupie preparatów o płynnej postaci jest preparat Trund 100mg (300ml) z urzędową ceną zbytu w wysokości 150,04 zł. Preparat ten w okresie I-II 2012 r. nie był refundowany.

Całość sprzedaży DDD należała do preparatu Keppra. Na refundację w lutym 2012 roku płatnik wydał ponad 351,8 tys. zł (od początku roku ponad 620,6 tys. zł), a świadczeniobiorcy ponieśli wydatki w kwocie ponad 4 tys. zł (odpowiednio 7 tys. zł).

Obecnie w grupie lewetyracetamu o stałej postaci farmaceutycznej refundowane są 4 preparaty o różnej dawce: Keppra, Levetiracetam Teva, Levetiracetam Actavis oraz Trund. Podstawą limitu w tej grupie jest Levetiracetam Teva 250 mg (50 tabl.) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 7,09 zł (refundacja 7,96 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,38 zł). W grupie lewetyracetamu o płynnej postaci farmaceutycznej refundowane są 2 preparaty: Keppra oraz Trund. Podstawą limitu w tej grupie jest Keppra 100 mg (300ml) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 13,48 zł (refundacja 14,27 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,16 zł).

W tabelach poniżej (Tabela 16, Tabela 17) zestawiono dane odnośnie cen, refundacji i dopłat w tej grupie limitowej.

Tabela 15. Lewetyracetam – grupa limitowa 166.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Keppra 750/50	25	209,75	224,43	241,37	208,56	205,36	36,01	8,98	8,21	1,44
Keppra 750/100	50	419,48	448,84	470,20	417,12	411,79	58,41	8,98	8,24	1,17
Keppra 250/50	8,333	69,91	74,80	85,21	69,52	66,32	18,89	8,98	7,96	2,27
Keppra 250/100	16,667	139,83	149,62	164,03	139,04	135,84	28,19	8,98	8,15	1,69
Keppra 500/50	16,667	139,83	149,62	164,03	139,04	135,84	28,19	8,98	8,15	1,69
Keppra 500/100	33,333	279,67	299,25	317,66	278,08	274,52	43,14	8,98	8,24	1,29
Keppra 1000/100	33,333	279,67	299,25	317,66	278,08	274,52	43,14	8,98	8,24	1,29
Keppra 1000/100	66,667	559,31	598,46	622,78	556,16	549,05	73,73	8,98	8,24	1,11
Levetiracetam Teva 250/50	8,333	55,24	59,11	69,52	69,52	66,32	3,20	7,09	7,96	0,38
Levetiracetam Teva 250/100	16,667	116,47	124,62	139,03	139,03	135,83	3,20	7,48	8,15	0,19
Levetiracetam Teva 500/50	16,667	116,47	124,62	139,03	139,03	135,83	3,20	7,48	8,15	0,19
Levetiracetam Teva 500/100	33,333	242,67	259,66	278,08	278,08	274,52	3,56	7,79	8,24	0,11
Levetiracetam Teva 750/50	25	179,07	191,60	208,54	208,54	205,34	3,20	7,66	8,21	0,13
Levetiracetam Teva 750/100	50	369,84	395,73	417,10	417,10	411,77	5,33	7,91	8,24	0,11
Levetiracetam Teva 1000/50	33,333	242,67	259,66	278,08	278,08	274,52	3,56	7,79	8,24	0,11

Levetiracetam Teva 1000/100	66,667	497,03	531,82	556,15	556,15	549,04	7,11	7,98	8,24	0,11
Levetiracetam Actavis 250/50	8,333	52,90	56,60	67,01	67,01	63,81	3,20	6,79	7,66	0,38
Levetiracetam Actavis 250/100	16,667	111,86	119,69	134,10	134,10	130,90	3,20	7,18	7,85	0,19
Levetiracetam Actavis 500/50	16,667	111,86	119,69	134,10	134,10	130,90	3,20	7,18	7,85	0,19
Levetiracetam Actavis 500/100	33,333	233,51	249,86	268,27	268,27	264,71	3,56	7,50	7,94	0,11
Levetiracetam Actavis 750/50	25,000	172,21	184,26	201,19	201,19	197,99	3,20	7,37	7,92	0,13
Levetiracetam Actavis 750/100	50,000	356,10	381,03	402,40	402,40	397,07	5,33	7,62	7,94	0,11
Levetiracetam Actavis 1000/50	33,333	233,51	249,86	268,27	268,27	264,71	3,56	7,50	7,94	0,11
Levetiracetam Actavis 1000/100	66,667	475,18	508,44	532,76	532,76	525,65	7,11	7,63	7,88	0,11
Trund 250/50	8,333	55,57	59,46	69,88	69,52	66,32	3,56	7,14	7,96	0,43
Trund 500/50	16,667	111,14	118,92	133,33	133,33	130,13	3,20	7,14	7,81	0,19
Trund 500/100	33,333	222,30	237,86	256,27	256,27	252,71	3,56	7,14	7,58	0,11
Trund 750/50	25,000	166,72	178,39	195,33	195,33	192,13	3,20	7,14	7,69	0,13
Trund 1000/50	33,333	222,30	237,86	256,27	256,27	252,71	3,56	7,14	7,58	0,11
Trund 1000/100	66,667	444,58	475,70	500,02	500,02	492,91	7,11	7,14	7,39	0,11

Tabela 16. Lewetyracetam – grupa limitowa 166.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Kepra 100mg/ml/300, roztwór do stosowania doustnego	20	251,68	269,30	288,53	288,53	285,33	3,20	13,46	14,27	0,16
Trund 100mg/ml/300, roztwór do stosowania doustnego	20	150,04	160,54	179,77	179,77	176,57	3,20	8,03	8,83	0,16

Tabela 17. Lewetyracetam – grupa limitowa 166.3 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Kepra 100mg/ml/50, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml	3,33	595,03	636,68	665,10	665,10	661,90	3,20	191,00	198,57	0,96

9.3. Leki we wskazaniu padaczka

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [65] preparaty stosowane we wskazaniu padaczka refundowane są w ramach dziesięciu grup limitowych:

- 155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego,
- 155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego,
- 155.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – primidon,
- 156.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – fenytoina,
- 157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – etosuksymid,
- 158.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – benzodiazepiny,
- 159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne,
- 159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne
- 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu,
- 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu.

Wszystkie leki refundowane we wskazaniu padaczka są wydawane osobom ubezpieczonym za odpłatą ryczałtową.

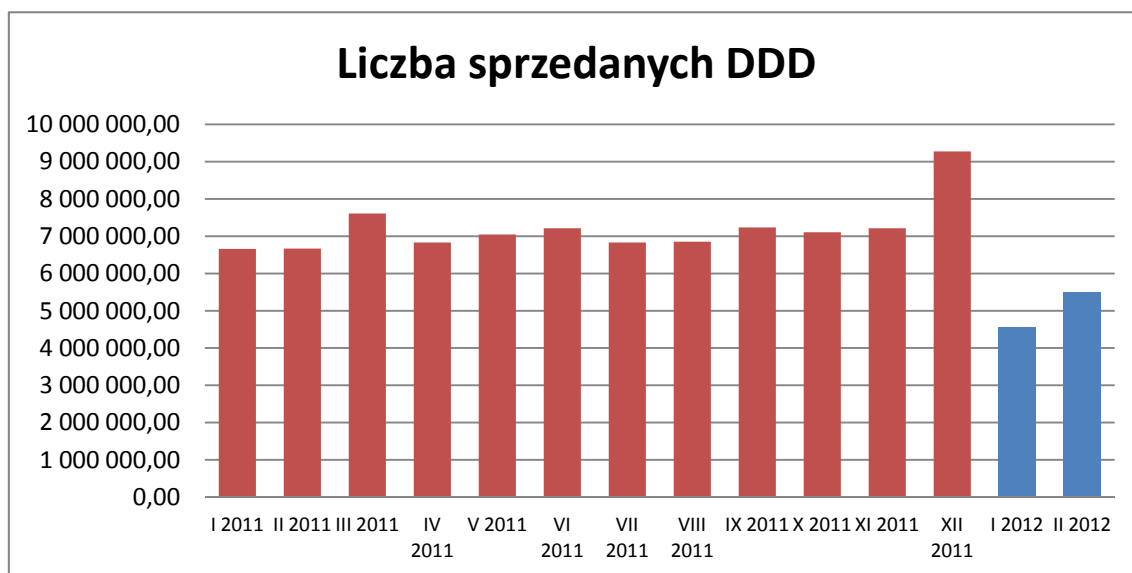
Sprzedż DDD

W roku 2011 sprzedano łącznie około 96,6 mln DDD. W okresie pierwszych 11 miesięcy 2011 roku, odnotowano średnią miesięczną sprzedaż na poziomie ok. 7 mln DDD, podczas gdy w grudniu 2011 r. wartość ta wzrosła lawinowo do ponad 9,2 mln DDD. Tak gwałtowny wzrost można prawdopodobnie tłumaczyć zakupami „na zapas” dokonywanym przed wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [66] a wraz z nią niepewności co do nowych cen i poziomu refundacji leków.

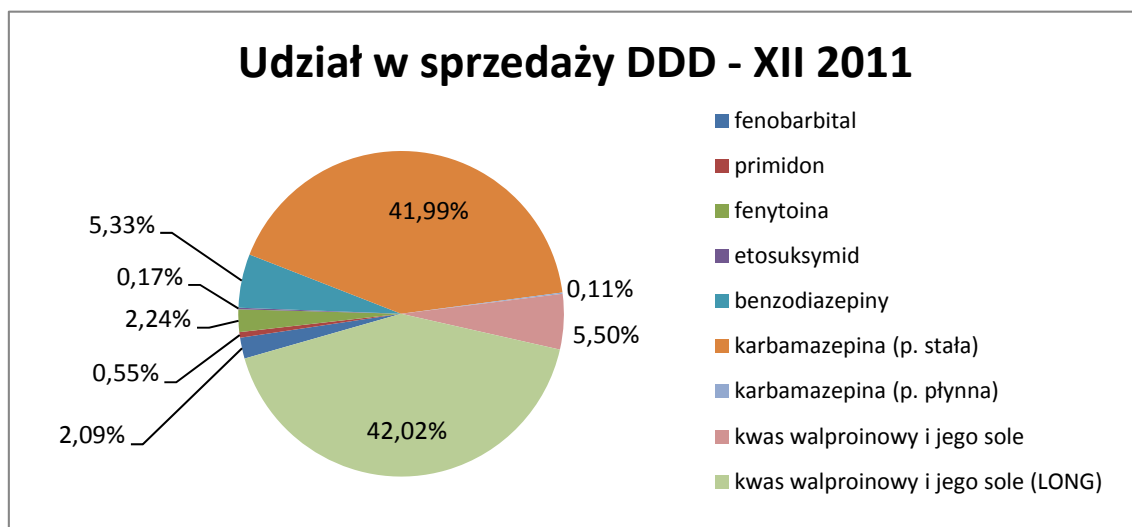
Potwierdzają tę tezę wyniki za pierwsze 2 miesiące roku 2012, kiedy to odnotowano spadek sprzedaży DDD do poziomu odpowiednio około 65% i 78% średniej wartości sprzedaży DDD w pierwszych 11 miesiącach 2011 r. (Rysunek 2)

Zaobserwowano zmianę w udziale w sprzedaży DDD w okresie 2011 roku a dwoma miesiącami 2012 roku. Największy udział w kwocie refundacji odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu. Zanotowano wzrost udziału sprzedaży DDD w roku 2011 z 42,02% w XII 2011 r. do 45,1% w II 2012 r. Drugie miejsce pod względem kwoty refundacji odnotowano dla preparatów karbamazepiny w postaci stałej. Jej udział spadł z 41,99% w XII 2011 do poziomu ok. 39,6% w lutym 2012 r. (Rysunek 3, Rysunek 4)

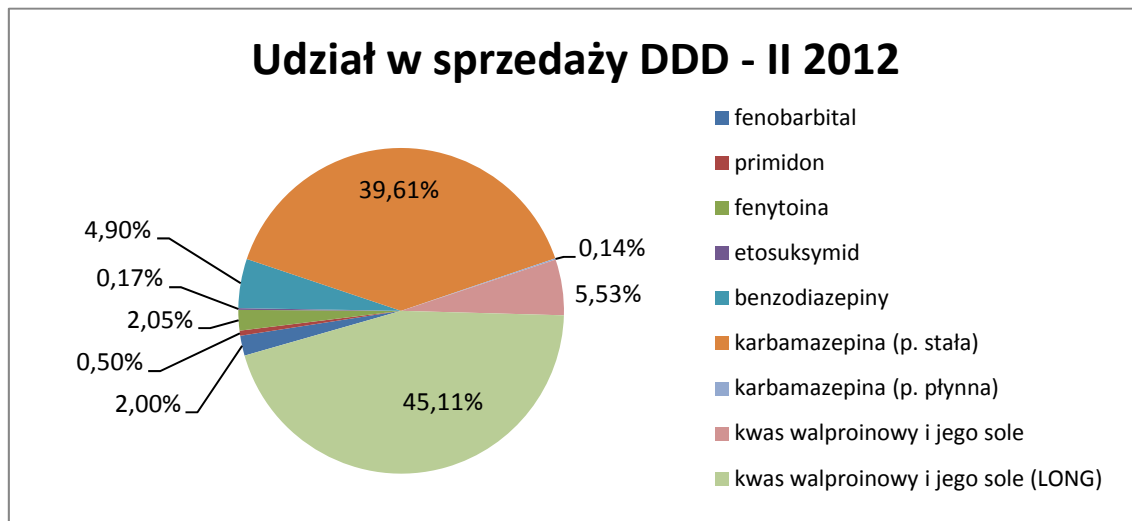
Rysunek 2. Liczba sprzedanych DDD w okresie I 2011 – II 2012



Rysunek 3. Udział w sprzedaży DDD – XII 2011



Rysunek 4. Udział w sprzedaży DDD – II 2012

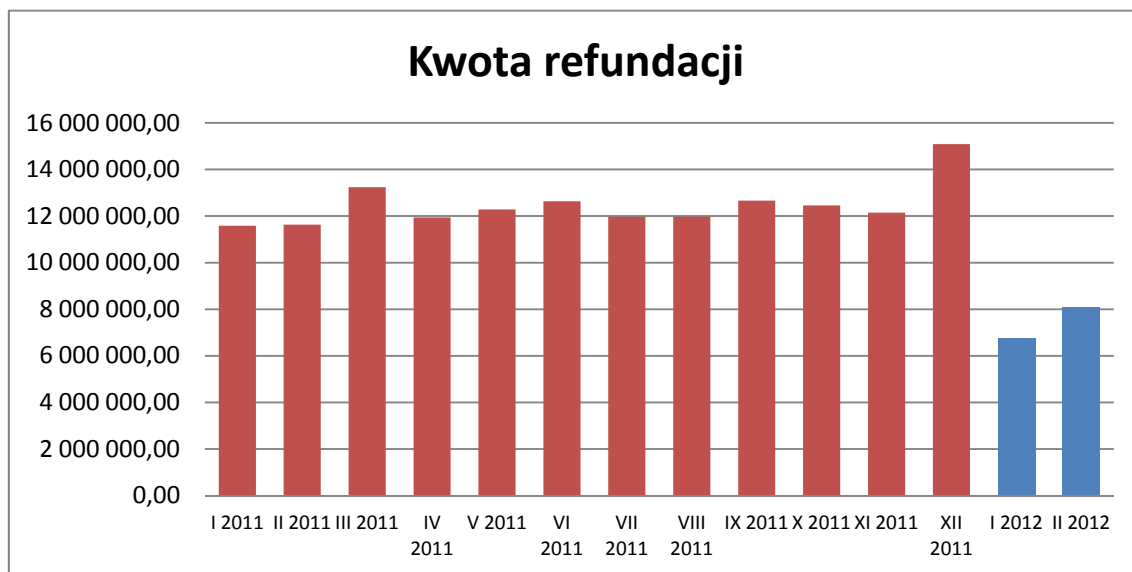


Kwota refundacji

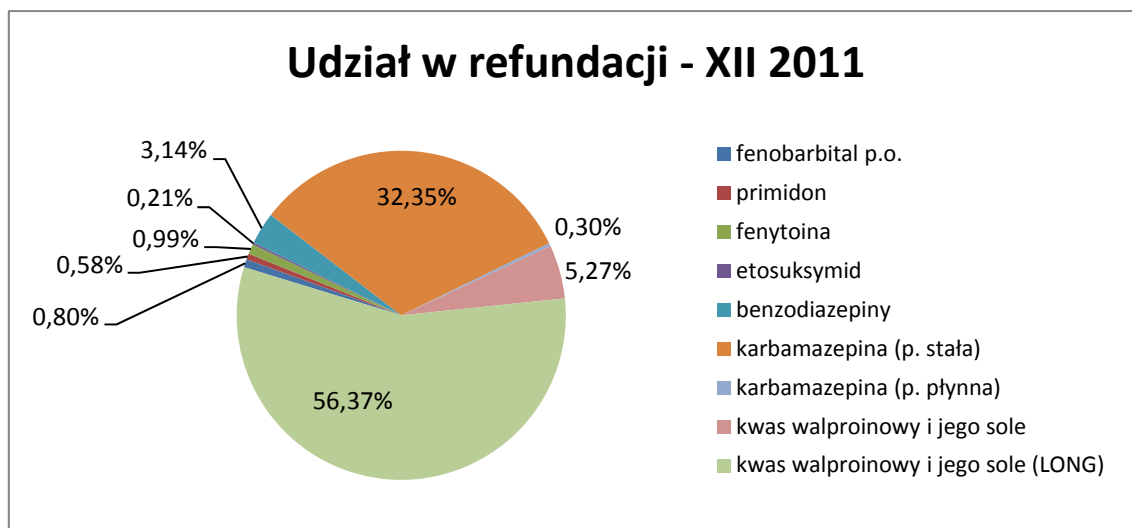
W roku 2011 na refundację płatnik wydał około 149 mln zł, a świadczeniobiorcy dopłacili około 5,8 mln zł. Do tych kwot należy jednak podchodzić ostrożnie z uwagi na duży wzrost sprzedaży preparatów w grudniu 2011 r. w związku z wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [66] i zakupami dokonywanymi „na zapas” przez świadczeniobiorców. Pierwsze miesiące 2012 roku wskazują, że rynek wraca „do normy”, ale zapewne będzie to widoczne najwcześniej po publikacji danych za marzec i kwiecień 2012 r. (Rysunek 5)

Zaobserwowano zmianę w udziale w kwocie refundacji w 2011 roku a dwoma miesiącami 2012 roku. Największy udział w kwocie refundacji odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu. Zanotowano wzrost udziału w refundacji w roku 2011 z 56,37% w XII 2012 r. (w okresie I-XII 2011 r. utrzymywał się w granicach 56-59%) do 67,48% w II 2012 r. Drugie miejsce pod względem kwoty refundacji odnotowano dla preparatów karbamazepiny w postaci płynnej. Jej udział utrzymywał się w granicach 29-32% w roku 2011 i spadł do poziomu ok. 24% w lutym 2012 r. (Rysunek 6, Rysunek 7)

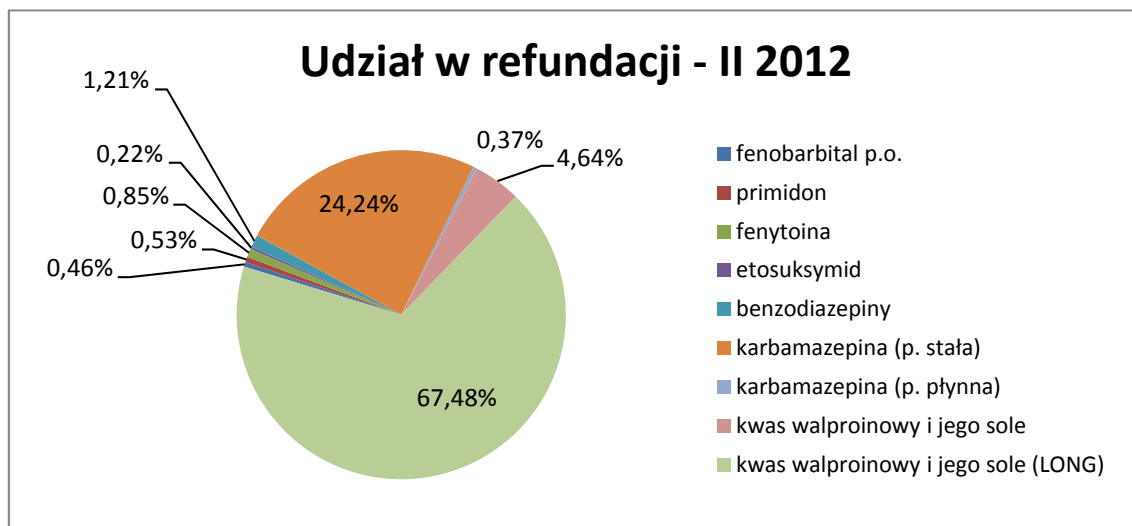
Rysunek 5. Kwota refundacji preparatów w okresie I 2011 – II 2012



Rysunek 6. Udział w refundacji – XII 2011



Rysunek 7. Udział w refundacji – II 2012



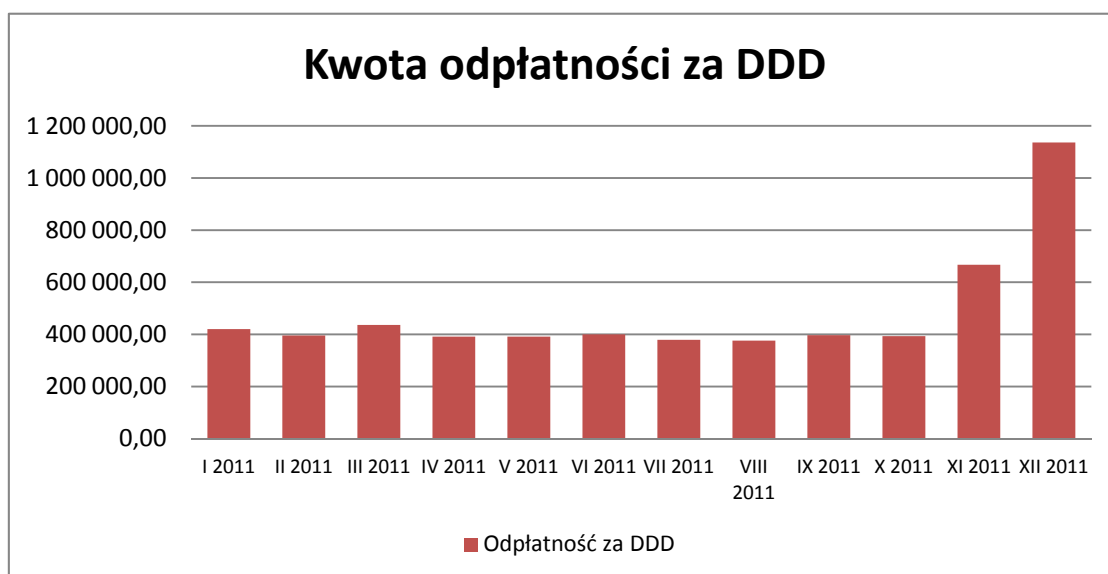
Dopłata świadczeniobiorcy

W roku 2011 świadczeniobiorcy dopłacili około 5,8 mln zł. Do tych kwot należy jednak podchodzić ostrożnie z uwagi na duży wzrost sprzedaży preparatów w grudniu 2011 r. w związku z wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [66] i zakupami dokonywanymi „na zapas” przez świadczeniobiorców. NFZ w danych o wartości refundacji za poszczególne miesiące nie publikuje danych odnośnie wartości odpłatności świadczeniobiorców za styczeń i luty 2012 r. (Rysunek 8)

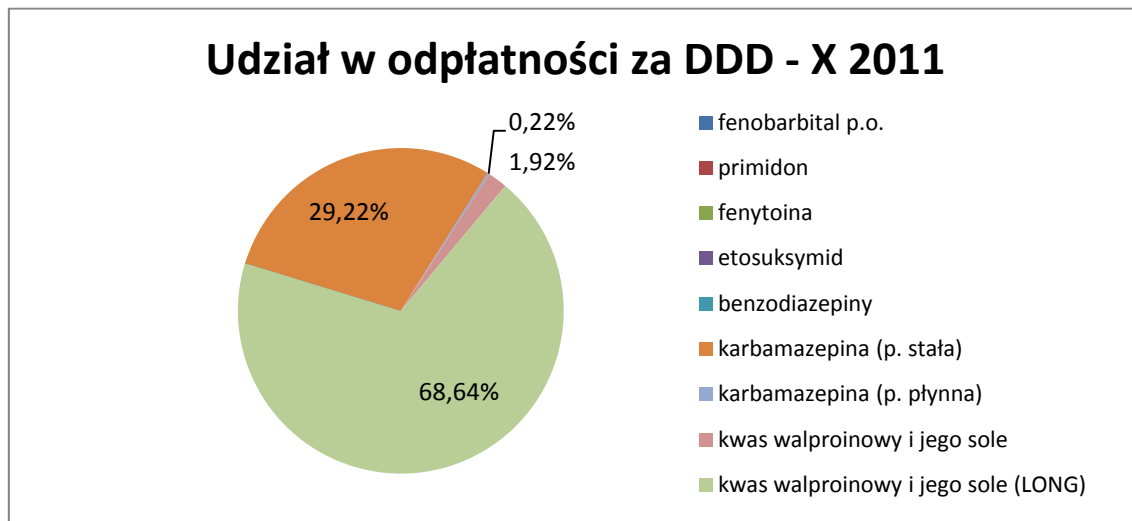
Udział w wartości odpłatności świadczeniobiorców w całkowitej wartości odpłatności w roku 2011 podlegał znaczącym zmianom. Początkowo udział ten dla kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu mała począwszy od stycznia 2011 r. z wartości około 74,3% do 68,6% w październiku 2011 r., by przez kolejne dwa miesiące wzrosnąć odpowiednio do 76,3% i 80%. Podobną tendencję odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o normalnym uwalnianiu, przez pierwsze 10 miesięcy 2011 roku udział ten utrzymywał się na poziomie <2%, by w kolejnych 2 miesiącach wzrosnąć odpowiednio do 4,9% oraz 6,3%. Odwrotną tendencję odnotowano w przypadku karbamazepiny w postaci stałej, udział w wartości odpłatności wzrastał z 23,8% w styczniu 2011 r. do 29,2% w październiku 2011 r., by przez kolejne 2 miesiące roku spaść odpowiednio do 18,7% i 13,9%.

Zaobserwowano zmianę w udziale w kwocie refundacji w 2011 roku a dwoma miesiącami 2012 roku. Największy udział w kwocie refundacji odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu. Zanotowano wzrost udziału w refundacji w X 2011 z 68,64% do 79,82% w XII 2011. Drugie miejsce pod względem kwoty refundacji odnotowano dla preparatów karbamazepiny w postaci stałej. Jej udział spadł z 29,22% w X 2011 do poziomu ok. 14% w XII 2011 r. (Rysunek 9, Rysunek 10)

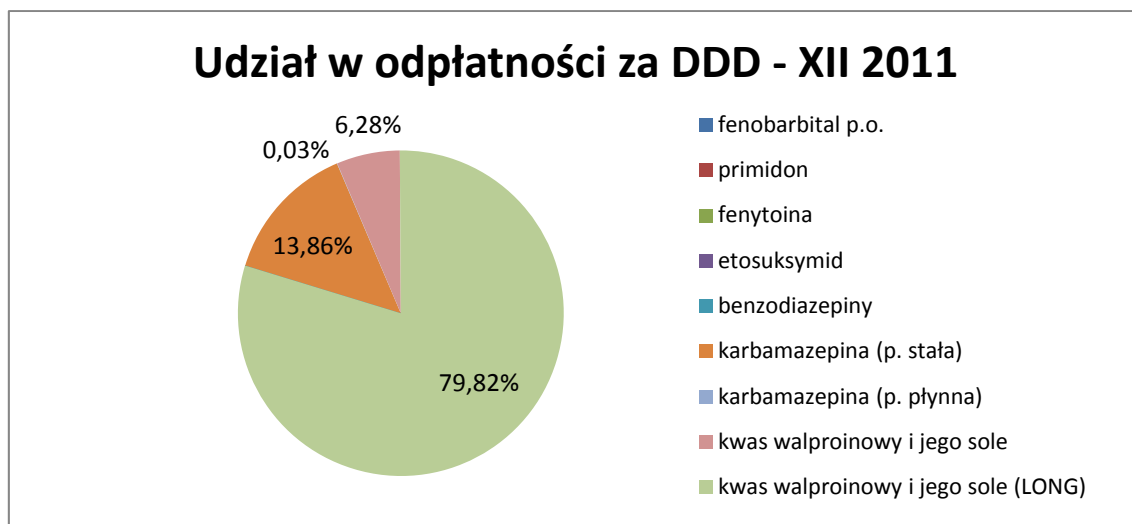
Rysunek 8. Kwota odpłatności świadczeniobiorców w 2011 r.



Rysunek 9. Udział w kwocie odpłatności świadczeniobiorców – X 2011



Rysunek 10. Udział w kwocie odpłatności świadczeniobiorców – XII 2011



W tabelach poniżej (Tabela 18 - Tabela 27) zestawiono dane odnośnie cen, refundacji i dopłat w grupach limitowych we wskazaniu leczenia padaczki.

W grupie karbamazepiny o stałej postaci farmaceutycznej refundowanych jest 6 preparatów o różnej dawce: Amizepin, Finlepsin, Finlepsin retard, Neurotop retard, Tegretol CR oraz Timonil. Podstawą limitu w tej grupie jest Neurotop retard 600 mg (50 tabl.) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 0,84 zł (refundacja 0,95 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,11 zł).

W grupie karbamazepiny o płynnej postaci farmaceutycznej refundowany jest jeden preparat o różnej dawce: Tegretol. Podstawą limitu w tej grupie jest Tegretol 20 mg/ml (250ml) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 3,37 zł (refundacja 3,71 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,64 zł).

W grupie kwasu walproinowego i jego soli w postaci farmaceutycznej o normalnym uwalnianiu refundowanych są 4 preparaty o różnej dawce: Convulex, Dipromal, Depakine oraz Orfiril.

Podstawą limitu w tej grupie jest Convulex 300 mg (100 tabl.) z ceną hurtową za DDD 1,13 zł (refundacja 1,26 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,16 zł).

W grupie kwasu walproinowego i jego soli w postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu refundowanych jest 6 preparatów o różnej dawce: Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, ValproLEK, Absenor, Orfiril retard oraz Orfiril long. Podstawą limitu w tej grupie jest Depakine Chrono 500 mg (30 tabl.) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 1,91 zł (refundacja 2,12 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,32 zł).

Tabela 18. Fenobarbital – grupa limitowa 155.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postaci do podawania doodbytniczego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
LUMINALUM, czopki, 15 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.)	1,499	2,15	2,30	3,22	3,22	0,02	3,20	2,30	0,02	3,20

Tabela 19. Fenobarbital – grupa limitowa 155.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postaci do podawania doustnego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
LUMINALUM, tabl. 100 mg, 10 tabl.	10	4,40	4,71	6,58	6,56	3,36	3,22	0,47	0,34	0,32
Luminalum UNIA, tabl. 100 mg, 10 tabl.	10	4,38	4,69	6,56	6,56	3,36	3,20	0,47	0,34	0,32

Tabela 20. Primidon – grupa limitowa 155.3 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Mizodin, tabl. 250 mg, 60 tabl.	12	15,88	16,99	21,89	21,89	18,69	3,20	1,42	1,56	0,27

Tabela 21. Fenytoina – grupa limitowa 156.0 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Phenytoinum WZF, tabl. 100 mg, 60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	20	10,80	11,56	15,37	15,37	12,17	3,20	0,58	0,61	0,16

Tabela 22. Etosuksymid – grupa limitowa 157.0 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Petinimid, kaps. 250 mg, 100 kaps.	20	31,72	33,94	41,54	41,54	38,34	3,20	1,70	1,92	0,16

Tabela 23. Benzodiazepiny – grupa limitowa 158.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
CLONAZEPAMUM TZF 2/30	7,5	4,04	4,32	6,05	6,05	2,85	3,20	0,58	0,38	0,43
CLONAZEPAMUM TZF 0,5/30	1,88	3,38	3,62	4,05	1,51	0,00	4,05	1,93	0,00	2,16

Tabela 24. Karbamazepina – grupa limitowa 159.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Amizepin 200/50	10	10,80	11,56	14,59	10,54	7,34	7,25	1,16	0,73	0,73
Finlepsin 200/50	10	10,35	11,07	14,10	10,51	7,34	6,76	1,11	0,73	0,68
Finlepsin 200 retard/50	10	10,35	11,07	14,10	10,54	7,34	6,76	1,11	0,73	0,68
Finlepsin 400 retard/30	12	11,80	12,63	16,15	12,64	9,44	6,71	1,05	0,79	0,56
Finlepsin 400 retard/50	20	20,43	21,86	26,74	21,07	17,87	8,87	1,09	0,89	0,44
Neurotop retard 300/50	15	12,96	13,87	17,90	15,81	12,61	5,29	0,92	0,84	0,35
Neurotop retard 600/50	30	23,65	25,31	31,61	31,61	28,41	3,20	0,84	0,95	0,11
Tegretol CR 200/50	10	11,99	12,83	15,86	10,54	7,34	8,52	1,28	0,73	0,85
Tegretol CR 400/30	12	12,12	12,97	16,50	12,64	9,44	7,06	1,08	0,79	0,59
Timonil 150 retard/50	7,50	8,64	9,24	11,64	7,90	4,70	6,94	1,23	0,63	0,93
Timonil 300 retard/50	15	13,18	14,10	18,14	15,81	12,61	5,53	0,94	0,84	0,37
Timonil 600 retard/50	30	24,27	25,97	32,27	31,61	28,41	3,86	0,87	0,95	0,13

Tabela 25. Karbamazepina – grupa limitowa 159.2 - Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - - płynne postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Tegretol 20 mg/ml/100ml	2	6,83	7,31	9,83	8,69	5,49	4,34	3,66	2,75	2,17
Tegretol 20 mg/ml/250ml	5	15,76	16,86	21,73	21,73	18,53	3,20	3,37	3,71	0,64

Tabela 26. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Convulex 500/100	33,33	35,87	38,38	46,52	46,52	42,96	3,56	1,15	1,29	0,11
Convulex 150/100	10	14,52	15,54	19,29	14,21	11,01	8,28	1,55	1,10	0,83
Convulex 300/100	20	21,06	22,53	28,41	28,41	25,21	3,20	1,13	1,26	0,16
DIPROMAL 200/40	5,33	9,94	10,64	12,94	7,58	4,38	8,56	1,99	0,82	1,61
Convulex , syrop, 50 ml, 100 ml	3,33	8,59	9,19	10,69	4,74	1,54	9,15	2,76	0,46	2,75
Depakine , syrop, 288,2 mg/5ml, 150 ml	5,76	12,84	13,74	16,18	8,19	4,99	11,19	2,38	0,87	1,94
Orfiril 150/50	5	10,29	11,01	13,19	7,10	3,90	9,29	2,20	0,78	1,86
Orfiril 300/50	10	14,06	15,04	18,80	14,21	11,01	7,79	1,50	1,10	0,78
Orfiril 600/50	20	23,64	25,29	31,17	28,41	25,21	5,96	1,26	1,26	0,30

Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny, 300 mg/5ml, 250 ml	10	21,44	22,94	26,69	14,21	11,01	15,68	2,29	1,10	1,57
---	----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	------	------

Tabela 27. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Depakine Chrono 300/30	6	12,96	13,87	17,65	14,63	11,43	6,22	2,31	1,91	1,04
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10	17,82	19,07	24,39	24,39	21,19	3,20	1,91	2,12	0,32
Depakine Chronosphere 100/30	2	5,02	5,37	6,89	4,88	1,68	5,21	2,69	0,84	2,61
Depakine Chronosphere 1000/30	20	42,23	45,19	53,41	48,78	45,58	7,83	2,26	2,28	0,39
Depakine Chronosphere 250/30	5	12,56	13,44	16,80	12,20	9,00	7,80	2,69	1,80	1,56
Depakine Chronosphere 500/30	10	21,11	22,59	27,91	24,39	21,19	6,72	2,26	2,12	0,67
Depakine Chronosphere 750/30	15	31,67	33,89	40,68	36,59	33,39	7,29	2,26	2,23	0,49
ValproLEK 300/30	6	9,72	10,40	14,19	14,19	10,99	3,20	1,73	1,83	0,53
ValproLEK 500/30	10	16,63	17,79	23,10	23,10	19,90	3,20	1,78	1,99	0,32
Absenor 500/100	33,33	56,16	60,09	70,95	70,95	67,39	3,56	1,80	2,02	0,11
Absenor 300/100	20	32,40	34,67	42,89	42,89	39,69	3,20	1,73	1,98	0,16
Orfiril 300 retard/50	10	25,10	26,86	32,17	24,39	21,19	10,98	2,69	2,12	1,10

Orfiril long 1000/50.	33,33	59,08	63,22	74,08	74,08	70,52	3,56	1,90	2,12	0,11
Orfiril long 150/50	5	12,53	13,41	16,77	12,20	9,00	7,77	2,68	1,80	1,55
Orfiril long 300/50	10	25,10	26,86	32,17	24,39	21,19	10,98	2,69	2,12	1,10
Orfiril long 500/50	16,67	35,10	37,56	44,83	40,65	37,45	7,38	2,25	2,25	0,44

10. Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów

10.1. Populacja

Populację docelową, zgodnie ze wskazaniami do stosowania wyszczególnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® [16], będą stanowić zarówno dorośli, jak również młodzież w wieku od 16 lat z nowo zdiagnozowaną padaczką, niezależnie od etiologii napadów padaczkowych. W analizach wchodzących w skład raportu HTA nie zostaną uwzględnione dzieci i młodzież poniżej 16 roku życia ani pacjenci wcześniej leczeni lekami przeciwpadaczkowymi.

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych populacja docelowa będzie również zgodna z populacją pacjentów, u których można stosować lewetyracetam w monoterapii zgodnie ze wskazaniami do stosowania wyszczególnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK® [16] – napady częściowe lub częściowe wtórnie uogólnione.

W ramach analizy klinicznej dotyczącej oceny skuteczności lewetyracetamu rozważona zostanie dodatkowo konieczność przeprowadzenia analizy w podgrupach różniących się takimi cechami jak: wiek albo typ napadów padaczkowych.

10.2. Interwencja

Ocenianą interwencją w analizach wchodzących w skład raportu HTA będzie lewetyracetam stosowany w monoterapii.

Do analizy zostaną włączone badania kliniczne, w których stosowano lewetyracetam zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w monoterapii opisanym w ChPL Levetiracetam GSK® [16] albo w schemacie i dawkach zbliżonych do zalecanego.

10.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego lewetyracetam zostanie porównany względem następujących interwencji:

- karbamazepina,
- walproinian

lub względem jednej z nich (karbamazepina), w sytuacji, gdy nie zostanie odnalezione żadne badanie RCT spełniające kryteria włączenia do analizy porównujące bezpośrednio lewetyracetam z walproinianem.

Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię). Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [1].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [2].

Na podstawie odnalezionych wytycznych i standardów postępowania (rozdział 3) stwierdzono, że w leczeniu padaczki w I rzucie obok lewetyracetamu istnieje wiele możliwych opcji terapeutycznych zalecanych w zależności od typu napadów padaczkowych, w tym: walproinian, karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, fenytoina, fenobarbital, topiramata, etosuksymid, klonazepam, wigabatryna, gabapentyna, klobazam i zonisamid.

Spośród wszystkich możliwych opcji terapeutycznych, które są wymieniane w opisanych w niniejszej analizie wytycznych postępowania, w Polsce we wskazaniu padaczka refundowanych ze środków publicznych jest obecnie 6 leków:

- karbamazepina,
- walproinian,
- fenobarbital,
- fenytoina,
- etosuksymid (wskazany i zalecany tylko w leczeniu napadów nieświadomości),
- klonazepam (z szerszymi wskazaniami do stosowania zgodnie z ChPL, jednak zalecany tylko w młodzieńczej padaczce mioklonicznej).

Dodatkowo refundowany we wskazaniu padaczka jest również primidon, jednak nie jest on zalecany przez żadne, z odnalezionych, wytyczne postępowania (rozdział 3).

Wszystkie obecnie refundowane leki we wskazaniu padaczka to leki starszej generacji i większość z nich powoli wychodzi z użycia ze względu na liczne działania niepożądane (fenobarbital, fenytoina, primidon) i łatwość uzależnienia (klonazepam) (rozdział 3.2).

Na podstawie analizy aktualnej sytuacji na listach leków refundowanych w Polsce (rozdział 9) ocenia się, iż karbamazepina i walproinian zajmują większość rynku z około 90% udziałem w sprzedaży DDD oraz około 95% udziałem w kwocie refundacji. Pozostałe leki refundowane we wskazaniu padaczka zajmują małą pozycję na rynku i są często stosowane w wybranych, specyficznych grupach pacjentów.

W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się dwa leki – karbamazepinę oraz walproinian. Zgodnie z ChPL produktów leczniczych obydwie leki są wskazane do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również napadów uogólnionych (rozdział 6), jednak w praktyce klinicznej, co potwierdzają wyniki badania SANAD, w którym oceniano przeciwpadaczkowe leki nowszej generacji względem leków przeciwpadaczkowych starszej generacji [67], karbamazepinę stosuje się częściej w leczeniu napadów częściowych, natomiast walproinian w leczeniu napadów uogólnionych (tzw. istniejące praktyki). Zgodnie z ogólną charakterystyką leków przeciwpadaczkowych przedstawioną w podręczniku A. Szczeklika karbamazepina ma zastosowanie w leczeniu napadów częściowych prostych, złożonych i wtórnie uogólnionych, w leczeniu padaczki objawowej z napadami częściowymi u kobiet planujących ciążę, w ciąży i karmiących, u chorych w wieku podeszłym o stabilnym stanie zdrowia oraz u chorych ze współistniejącą depresją, natomiast kwas walproinowy w leczeniu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, nieświadomości i mioklonicznych oraz wtórnie uogólnionych, w leczeniu padaczki idiopatycznej uogólnionej i objawowej uogólnionej u chorych w wieku podeszłym o stabilnym stanie zdrowia i u chorych ze współistniejącą depresją [3]. Lewetyracetam w monoterapii jest wskazany wyłącznie w leczeniu napadów częściowych, dlatego prawdopodobnie zastąpi na rynku przede wszystkim karbamazepinę.

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne porównujące lewetyracetam z karbamazepiną, natomiast nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lewetyracetam z walproinianem (rozdział 8.5).

W analizie klinicznej zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu względem karbamazepiny, jako obecnie stosowanej praktyki w leczeniu napadów częściowych. Strategia wyszukiwania nie zostanie zawężona do wybranych komparatorów, więc jeśli w wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnalezione zostaną badania kliniczne

porównujące bezpośrednio lewetyracetam z walproinianem u pacjentów z napadami częściowymi, to wówczas takie dodatkowe porównanie również zostanie uwzględnione w analizie.

10.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- brak napadów padaczkowych,
- co najmniej 50% redukcja częstości napadów padaczkowych,
- ukończenie badania (wskaźnik retencji),
- niepowodzenie leczenia (utrata z powodu wystąpienia działań niepożądanych i braku skuteczności łącznie),
- utrata z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- utrata z badania z powodu braku skuteczności,
- czas do pierwszego napadu padaczkowego,
- czas do utraty z badania (niepowodzenia w leczeniu),
- czas do utraty z badania z powodu AE,
- czas do utraty z badania z powodu braku skuteczności,
- czas do remisji napadów padaczkowych,
- zgony, w tym niespodziewane nagłe zgony w przebiegu padaczki - SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*),
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie/poważne działania niepożądane,
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- poszczególne działania niepożądane.

10.5. Metodyka analiz

Wszystkie analizy zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [2].

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa lewetyracetamu względem karbamazepiny i walproinianu w monoterapii padaczki, a w przypadku braku badań RCT bezpośrednio porównujących lewetyracetam z walproinianem – tylko względem karbamazepiny.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie wyników badań klinicznych oraz opracowań wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych opracowanymi przez The Cochrane Collaboration. Zostaną przeszukane m.in. bazy MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz inne źródła informacji wymieniane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTM. Szczegółowy zakres analizy klinicznej określony zostanie w protokole przeglądu systematycznego.

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej ocenia się, że porównanie bezpośrednie lewetyracetamu jest możliwe względem karbamazepiny, natomiast nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących lewetyracetam z walproinianem.

Analiza profilu bezpieczeństwa lewetyracetamu zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności, a także zostanie poszerzona zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTM i wymogami Rozporządzenia MZ.

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet, podobnie jak analiza kliniczna zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem PICO określonym we wcześniejszych podrozdziałach. Celem analizy ekonomicznej będzie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych lewetyracetamu z kosztami i efektami zdrowotnymi karbamazepiny oraz ewentualnie walproinianu (w zależności od wyników analizy klinicznej). W przypadku nie wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w analizie klinicznej, zostanie opracowana analiza minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie różnica kosztów leczenia poszczególnymi terapiami. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia, w tym analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych lewetyracetamu we wskazaniu padaczka. Analiza będzie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta w horyzoncie czasowym obejmującym co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych. Liczebność populacji zostanie określona na podstawie danych epidemiologicznych. W ramach analizy przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na wszystkie leki stosowane w populacji

docelowej określonej powyżej (scenariusz aktualny) oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu lewetyracetamu.

W ramach prac nad raportem HTA zostaną uaktualnione dane zawarte w niniejszej analizie w odniesieniu do m.in. wytycznych i standardów postępowania, rekomendacji, a także sytuacji na listach leków refundowanych w Polsce.

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> [10.05.2012]
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388*); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [08.05.2012].
3. Szczeklik A (red.); Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna; Kraków, 2006
4. Jędrzejczak J.: Padaczka. BNP Lublin 2006: 13-17
5. Rejdak K; Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6:131-136
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
7. Standardy diagnostyki i leczenia chorych z padaczką w Polsce. Raport Komisji Polskiego Towarzystwa Epileptologii. *Epileptologia* 2002; 10: 109-130.
8. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004 May;45(5):401-9.
9. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004 May;45(5):410-23. Erratum in: *Epilepsia*. 2004 Nov;45(11):1299.
10. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1229-36
11. Scottish Intercollegiate Guideline Network: Diagnosis and Management of Epilepsy in Adult. A national clinical guidelines. www.sign.ac.uk, 2003 Updated October 2005.
12. Scottish Intercollegiate Guideline Network: Diagnosis and management of epilepsies in children and young people A national clinical guideline. www.sign.ac.uk, 2005
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Clinical Guideline Centre – January 2012
14. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–1120

-
15. Epilepsy Society:
<http://www.epilepsysociety.org.uk/Forprofessionals/Articles/Medicaltreatmentofepilepsy>
[dostęp: 19.04.2012]
 16. Charakterystyka produktu Leczniczego Levetiracetam GSK –
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-01-02_Levetiracetam%20GSK%20tabletki%20ChPL%2002.01.2012.pdf [dostęp: 18.05.2012]
 17. EPAR - Product Information (Keppra) -
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf [dostęp: 18.05.2012]
 18. FDA – Lewetyracetam -
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=KEPPRA> [dostęp: 18.05.2012]
 19. Charakterystyka produktu Leczniczego Amizepin –
http://leki.urpl.gov.pl/files/AMIZEPIN_200.pdf [dostęp: 18.05.2012]
 20. FDA – Karbamazepina -
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&searchTerm=carbamazepine&SearchType=BasicSearch> [dostęp: 18.05.2012]
 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex -
http://leki.urpl.gov.pl/files/Convulex_150_300_500.pdf [dostęp: 18.05.2012]
 22. FDA – Kwas walproinowy -
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=valproic_acid&SearchType=BasicSearch [dostęp: 18.05.2012]
 23. Taylor Stephen, Tudur Smith Catrin, Williamson Paula R, Marson Anthony G; Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003; 2
 24. Tudur Smith Catrin, Marson Anthony G, Williamson Paula R; Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001; 4
 25. Tudur Smith Catrin, Marson Anthony G, Williamson Paula R; Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003; 1
 26. Tudur Smith Catrin, Marson Anthony G, Clough Helen E, Williamson Paula R; Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2002; 2
 27. Marson Anthony G, Williamson Paula R, Hutton Jane L, Clough Helen E, Chadwick David W; Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2000; 3
 28. Posner Ewa B, Mohamed Khalid K, Marson Anthony G; Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2005; 4
 29. Powell Graham, Saunders Matthew, Marson Anthony G; Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010; 1
 30. Gamble Carrol L, Williamson Paula R, Marson Anthony G; Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2006; 1
 31. Koch Marcus W, Polman Susanne KL; Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2009; 4
-

-
32. Muller Martie, Marson Anthony G, Williamson Paula R; Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2006; 2
 33. Xiao Yousheng, Gan Lu, Wang Jin, Luo Man, Luo Hongye; Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2012; 1
 34. Connock M, Frew E, Evans B W, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, Li Wan Po A, Sandercock J; The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic review; Health Technology Assessment; 2006; 10; 7: 1-134
 35. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculpher M, Drummond M, Forbes C Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation; Health Technology Assessment; 2005; 9; 15: 1-157
 36. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G; Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies (Structured abstract); Drug Safety; 2010; 33; 1: 73-79
 37. Lo BW, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. Can J Neurol Sci. 2011 May;38(3):475-86.
 38. Pal D K; Phenobarbital for childhood epilepsy: systematic review (Provisional abstract); Paediatric and Perinatal Drug Therapy; 2006; 7; 1: 31-42
 39. Bang L M, Goa K L; Oxcarbazepine: a review of its use in children with epilepsy (Provisional abstract); Pediatric Drugs; 2003; 5; 8: 557-573
 40. Weijenberg A, Offringa M, Brouwer OF, Callenbach PM. RCTs with new antiepileptic drugs in children: a systematic review of monotherapy studies and their methodology. Epilepsy Res. 2010 Sep;91(1):1-9.
 41. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. Drugs. 2011 Mar 5;71(4):489-514.
 42. Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P; Levetiracetam in childhood epilepsy. Paediatr Drugs. 2010 Jun;12(3):177-86.
 43. Briggs DE, French JA; Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. Expert Opin Drug Saf. 2004 Sep;3(5):415-24.
 44. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej
http://aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja_rady_konsultacyjnej_aotm_07_2007.pdf
[dostęp: 19.04.2012]
 45. Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_61_17_2008_zonisamid_Zonegran.pdf [dostęp: 19.04.2012]
 46. Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_46_14_2009_lakozamid_Vimpat.pdf
[dostęp: 19.04.2012]
 47. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakozamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego
-

-
- http://www.aotm.gov.pl/assets/files/aktualnosci/2012/Uchwala_17_3_2012.pdf
[dostęp: 19.04.2012]
48. Komunikat Agencji Oceny Technologii Medycznych
http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=597&searched=padaczk&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 [dostęp: 25.04.2012]
49. Zlecenia Ministra Zdrowia – grudzień 2009 r.
http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=194&searched=levet&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 [dostęp: 19.04.2012]
50. SMC -
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/397_07_levetiracetam_tablets_and_levetiracetam_oral_solution__Keppra_/levetiracetam_250_500_750_and_1000mg_tablets_and_levetiracetam_oral_solution_100mg_ml__Keppra_ [dostęp: 23.04.2012]
51. SMC -
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/397_07_levetiracetam_tablets_and_levetiracetam_oral_solution__Keppra_/levetiracetam_250_500_750_and_1000mg_tablets_and_levetiracetam_oral_solution_100mg_ml__Keppra_ [dostęp: 23.04.2012]
52. HAS –http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3913_keppra_ang.pdf [dostęp: 24.05.2012]
53. Fattore C, Boniver C, Capovilla G et al.; A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy; *Epilepsia* 2011, VL: 52, NO: 4, PG: 802-9
54. van Tuijl JH, van Raak EP, de Krom MC et al.; Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis; *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2011, VL: 20, NO: 4, PG: 285-91
55. Cho YW, Kim do H, Motamedi GK; The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy; *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2011, VL: 20, NO: 4, PG: 336-9
56. Cumbo E, Ligorì LD; Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease; *Epilepsy & behavior : E&B* 2010, VL: 17, NO: 4, PG: 461-6
57. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al.; Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy; *Neurology* 2007, VL: 68, NO: 6, PG: 402-8
58. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A et al.; Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial; *Brain & development* 2007, VL: 29, NO: 5, PG: 281-4
59. Uchwała Nr 6/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 czerwca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4493> [dostęp: 12.04.2012]
60. Uchwała Nr 18/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4590> [dostęp: 12.04.2012]
61. Uchwała Nr 25/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał
-

-
- 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4716> [dostęp: 12.04.2012]
62. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848> [dostęp: 12.04.2012]
63. Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń 2012 r.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4873> [dostęp: 16.04.2012]
64. Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2012 r.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4914> [dostęp: 16.05.2012]
65. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> [dostęp: 04.05.2012]
66. USTAWA z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696)
67. Marson AG, Appleton R, Baker GA et al.; A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial; Health technology assessment (Winchester, England) 2007, VL: 11, NO: 37; PG: iii-iv, ix-x, 1-134

12. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa	8
Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE [3]	10
Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [6]	11
Tabela 4. Zalecenia wytycznych w odniesieniu do lewetyracetamu w leczeniu padaczki	18
Tabela 5. Leki przeciwpadaczkowe I rzutu lub rekomendowane/efektywne klinicznie w poszczególnych typach napadów padaczkowych	20
Tabela 6. Leki przeciwpadaczkowe I rzutu lub rekomendowane/efektywne klinicznie w poszczególnych zespołach padaczkowych	21
Tabela 7. Rekomendacje wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie stosowania lewetyracetamu w monoterapii napadów padaczkowych	26
Tabela 8. Zestawienie wskazań rejestracyjnych zgodnie z ChPL – leki refundowane w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lewetyracetam	36
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	42
Tabela 10. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych dla różnych LPP w leczeniu padaczki	44
Tabela 11. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	51
Tabela 12. Zestawienie odnalezionych badań RCT dla lewetyracetamu	55
Tabela 13. Źródła danych sprzedażowych	57
Tabela 14. Źródła cen preparatów i limitów cenowych	58
Tabela 15. Lewetyracetam – grupa limitowa 166.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61
Tabela 16. Lewetyracetam – grupa limitowa 166.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	63
Tabela 17. Lewetyracetam – grupa limitowa 166.3 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego	63
Tabela 18. Fenobarbital – grupa limitowa 155.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie do podawania doodbytniczego	71

Tabela 19. Fenobarbital – grupa limitowa 155.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postaci do podawania doustnego.....	71
Tabela 20. Primidon – grupa limitowa 155.3 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	71
Tabela 21. Fenytoina – grupa limitowa 156.0 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	72
Tabela 22. Etosuksymid – grupa limitowa 157.0 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	72
Tabela 23. Benzodiazepiny – grupa limitowa 158.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	72
Tabela 24. Karbamazepina – grupa limitowa 159.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	73
Tabela 25. Karbamazepina – grupa limitowa 159.2 - Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - - płynne postaci farmaceutyczne	74
Tabela 26. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu.....	74
Tabela 27. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	75