



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trobalt (retygabina) we wskazaniu: padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-10/2012

Data ukończenia: 5 lipca 2012 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CIP – Centralna Izba Przyjęć

CMA – (ang. *Cost Minimisation Analysis*) – analiza minimalizacji kosztów

CUA – (ang. *Cost-Utility Analysis*) – analiza kosztów-użyteczności

EEG - Elektroencefalografia

ILAE – (ang. *International League Against Epilepsy*) – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MR – (ang. *Magnetic Resonance*) - rezonans magnetyczny

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NIHR – *National Institute for Health Research*

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PET – (ang. *Positron Emission Tomography*) - pozytonowa tomografia emisyjna

SPECT - (ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*) - tomografia emisyjna pojedynczych fotonów

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK - tomografia komputerowa

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.4.2. Status rejestracyjny	13
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy– retygabina vs aktywne placebo	33
3.3.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy – retygabina vs aktywne komparatory w porównaniach pośrednich.....	38
3.3.1.5. Ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy	38
3.3.1.6. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.7. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy klinicznej	44
3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności: retygabina vs aktywne placebo: badania 205, 301 oraz 302.....	44
3.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: retygabina vs aktywne placebo: badania 205, 301 oraz 302.....	60
3.3.2.3. Wyniki analizy klinicznej: retygabina w otwartej fazie badań 205, 301 oraz 302 – badania 212, 303 i 304	73
3.3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa: retygabina vs aktywne placebo	75
3.3.2.5. Retygabina vs okskarbazepina jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	79
3.3.2.6. Retygabina vs tiagabina jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	81
3.3.2.7. Retygabina vs gabapentyna jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	82

3.3.2.8. Retygabina vs lewetiracetam jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	84
3.3.2.9. Retygabina vs lamotrygina jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	88
3.3.2.10. Retygabina vs topiramát jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	89
3.3.2.11. Retygabina vs wigabatryna jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	92
3.3.2.12. Retygabina vs lakozamid jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej	94
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	98
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	101
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	101
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	103
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	113
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	114
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	115
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	115
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	117
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	118
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	124
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	124
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	125
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	125
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	131
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	132
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	132
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	146
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	148
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	148
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	148
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	149
9.1. Rekomendacje kliniczne	150
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	151
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	154
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	154
11. Opinie ekspertów.....	155
12. Kluczowe informacje i wnioski	160
13. Źródła.....	168
14. Załączniki	170

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

15.05.2012r., MZ-PLA-460-15020-55/IS/12

Termin ustawy (DD.MM.RRRR) przekazania AWA i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

16.07.2012 r. (pierwotnie – 09.07.2012 r., zawieszenie terminu na 7 dni w związku z uzupełnieniami zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 50 mg 21 tab.
Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 50 mg 84 tab.
Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 100 mg 84 tab.
Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 200 mg 84 tab.
Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 300 mg 84 tab.
Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 400 mg 84 tab.
Trobalt (retygabina); tabletki powlekane; 50 mg 21 tab. + 100mg 42 tab.

Wnioskowane wskazanie:

"Trobalt jako terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)."

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- x analiza kliniczna
 - x analiza ekonomiczna
 - x analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - x analiza racjonalizacyjna
 - x inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN
United Kingdom

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań
reprezentująca Glaxo Group Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

n/d

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 50mg 21 tab.; EAN 5909990852222
- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 50mg 84 tab.; EAN 5909990852239
- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 100mg 84 tab., EAN 5909990852598
- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 200mg 84 tab., EAN 5909990852628
- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 300mg 84 tab.; EAN 5909990852642
- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 400mg 84 tab.; EAN 5909990852666
- Trobalt (retigabina); tabletki powlekane; 50mg 21 tab. + 100mg 42 tab.; EAN 5909990852680

w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 10 maja 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-55/IS/12 (data wpływu do AOTM 15 maj 2012 r.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [redacted] wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Analiza problemu decyzyjnego. [redacted], kwiecień 2012;
- [redacted] et al. Analiza kliniczna produktu leczniczego Trobalt® (retigabina) jako terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) względem wybranych komparatorów. Przegląd systematyczny badań klinicznych. [redacted] marzec 2012;
- [redacted] et al. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retigabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. [redacted] kwiecień 2012;
- [redacted] et al. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobalt® (retigabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted], kwiecień 2012;
- [redacted] et al. Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt® (retigabina). [redacted], kwiecień 2012.

Pismem z dnia 6 czerwca 2012 r. znak: AOTM-OT-4350-10(19)/[redacted]/2012, Prezes Agencji poinformował Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 poz. 388).

W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem z dnia 11 czerwca 2012 r., znak: MZ-PLR-460-15297-2/BR/12. Podmiot odpowiedzialny uzupełnił wniosek pismem z dnia 18 czerwca 2012 r., które zostało przekazane do wiadomości Agencji w tym samym dniu.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje, iż zgodnie z art. 25 pkt 14) lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, uzasadnienie wniosku stanowią: analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia, analiza racjonalizacyjna oraz informacje dotyczące działalności naukowo-badawczej i inwestycyjnej stanowiące załączniki do wniosku.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Do tej pory w Agencji nie oceniano produktu leczniczego Trobalt (retygabina)		

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do tej pory przedmiotem oceny w Agencji były produkty lecznicze Vimpat (lakoamid), Zonegran (zonisamid) oraz Lyrica (pregabalina) stosowane w leczeniu padaczki lekoopornej. Tabela poniżej przedstawia zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Lakoamid			
Leczenie padaczki w III rzucie	Stanowisko RK/RP nr 11/2012 z dnia 30.01.2012r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „(...). Odrębny mechanizm działania lakoamid (pomimo że niedokładnie poznany) jest szansą dla tej grupy chorych, która nie odpowiada na dostępne leczenie (...). Utrudniony dostęp do leku może ograniczyć możliwość indywidualizacji terapii, co powinno być standardem w opiece nad chorymi z padaczką. Należy jednak obniżyć wysoką cenę preparatu Vimpat.”</p>	bd
Leczenie padaczki lekoopornej	Stanowisko RK/RP nr 46/14/2009 z dnia 6.07.2009r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych Vimpatu (lakoamid) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lakoamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznany mechanizm działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakoamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.</p>	bd
Zonisamid			
Leczenie wspomagające u	Stanowisko	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie zonisamidu</p>	bd

dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione	RK/RP nr 61/17/2008 z dnia 17.11.2008r.	(Zonegran) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań i przeglądów piśmiennictwa oraz opinie ekspertów wskazują, że zonisamid wykazuje efektywność kliniczną podobną do innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych w skojarzonym leczeniu padaczki. Nie ma danych wskazujących na istnienie grupy pacjentów, u których stosowanie zonisamidu byłoby szczególnie skuteczne lub byłby on jedynym lekiem, który można zastosować. Cena leku jest wysoka i brak jest wiarygodnej analizy ekonomicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania zonisamidu ze środków publicznych.	
Pregabalina			
Leczenie padaczki lekoopornej	Stanowisko RK/RP Stanowisko z 2007r.	<u>Zalecenia:</u> Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia pregabalina padaczki lekoopornej. <u>Uzasadnienie:</u> 1. Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. 2. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w padaczce.	

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego, występującą u ok. 1% populacji na świecie. Charakteryzuje się występowaniem nawracających napadów różnego typu, spowodowanych nagłym, zwykle krótkotrwałym, nadmiernym pobudzeniem neuronów. W trakcie napadu mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegalne przez chorego lub jego otoczenie.

Oдноśnie padaczki lekoopornej, nie istnieje jedna, powszechnie obowiązująca definicja. Jedną z przyjętych pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów, leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez dwa lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego). Zgodnie z definicją wypracowaną przez *International League Against Epilepsy* (ILAE) w 2009 r., oporność na leczenie farmakologiczne należy rozpoznać po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch właściwie wybranych, odpowiednio stosowanych i tolerowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów. Do czynników predysponujących do wystąpienia padaczki lekoopornej należy ujawnienie się choroby przed pierwszym rokiem życia, duża częstość napadów do czasu rozpoczęcia leczenia oraz zmiany strukturalne mózgu, w tym wady rozwojowe kory. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się padaczki lekoopornej jest także większe u pacjentów, którzy nie zareagowali w zadowalający sposób na leczenie przeciwpadaczkowe.

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. W Polsce padaczka dotyczy 300-400 tys. osób, w tym lekooporność występuje u 100-120 tys. chorych.

Od 50 do 60% napadów padaczkowych ujawnia się u osób poniżej 16 rż. Drugi szczyt zachorowań występuje w starszym wieku i zależy głównie od chorób naczyniowych mózgu (ok. 50% przypadków padaczki >65 rż.) oraz innych strukturalnych uszkodzeń mózgu, takich jak guz, uraz, udar, proces zwyrodnieniowy itp.

Etiologia i patogenez

Napad padaczkowy jest skutkiem nieprawidłowych, ograniczonych w czasie, napadowych wyładowań komórek nerwowych kory mózgowej. Odpowiednio silny bodziec może spowodować takie wyładowania w mózgu każdego człowieka. Napad, który można jednoznacznie przypisać działaniu takiego bodźca, określany jest mianem prowokacyjnego. Napady prowokacyjne nie są objawem padaczki i zalicza się je do dużej grupy tzw. wczesnych napadów objawowych, czyli epizodów występujących w krótkim czasie od ostrego uszkodzenia mózgu lub zadziałania niekorzystnego czynnika na mózg.

Napady związane z samoistnymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronalnymi, występującymi bez żadnego uchwytnego bodźca lub pod wpływem bodźca, który normalnie nie powoduje napadów, nazywa się nieprowokacyjnymi – są one podstawowymi objawami padaczki.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprowokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem **pierwotnie uogólnionych**; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych).

Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. **ognisko padaczkowe**. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem **częściowych**, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

Klasyfikacja

Klasyfikacja padaczek stanowi złożony problem i podlega częstej modyfikacji. Generalnie napady padaczkowe dzielą się na:

1. Napady **częściowe (ogniskowe)**:

- częściowe proste – cechuje je zachowanie świadomości; są to napady z objawami ruchowymi, samotosensorycznymi, autonomicznymi lub psychicznymi;
- częściowe złożone – bez zachowania świadomości; rozpoczynające się jako napady częściowe proste z dołączającymi się później zaburzeniami świadomości, z zaburzeniami świadomości od początku napadu lub z automatyzmami;
- częściowe wtórnie uogólnione – rozpoczynające się w ściśle określonym rejonie mózgu, od wyładowania ogniskowego w obrębie jednego obszaru, w jednej półkuli mózgu. Następnie czynność napadowa zanika lub wtórnie rozszerza się na całe mózgowie, powodując kliniczny napad padaczkowy wtórnie uogólniony.

Mogą one występować w każdym wieku, trwają od 0 do 1 minuty.

2. Napady **pierwotnie uogólnione** (nagłe wyładowania padaczkowe komórek nerwowych występujące symetrycznie w obu półkulach mózgu bez uchwytnego ogniskowego początku):

- z drgawkami, niekiedy z przygryzieniem języka czy błony śluzowej policzka lub/i mimowolnym oddaniem moczu. Trwają od 1 do 3 minut, zwykle z wyłączeniem świadomości;
- niedrgawkowe, z utratą świadomości na kilka lub kilkanaście sekund.

3. Napady **niesklasyfikowane**.

Klasyfikacja napadów padaczkowych została opracowana w 1981 r. przez ILAE. Została ona uaktualniona w roku 2009, celem uproszczenia stosowanej terminologii i zapewnienia jednoznaczności. Ostatnia wersja przedstawia się następująco:

1. Napady **uogólnione**:

- napady toniczno-kloniczne - w różnych zestawieniach składników tonicznego i klonicznego;
- napady nieświadomości – cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości bez utraty postawy; typowe, nietypowe, ze szczególnymi cechami: miokloniczne napady nieświadomości, mioklonie powiek;

- napady miokloniczne – z gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni; miokloniczne, miokloniczne atoniczne, miokloniczne toniczne;
- napady kloniczne – z synchronicznymi skurczami mięśni;
- napady toniczne – z nagłą utratą świadomości i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn;
- napady atoniczne – charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

2. Napady ogniskowe.

3. Napady o nieznanym pochodzeniu:

- napady zgięciowe.

Zgodnie z powyższą propozycją, zrezygnowano z podziału napadów ogniskowych na podgrupy, wprowadzając określenia opisowe (np. napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości, z zaburzeniami świadomości lub przechodzące w obustronny napad drgawkowy).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jak i refundacyjnym, Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia.

Obraz kliniczny

Objawy napadu **częściowego (ogniskowego)** mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne.

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzeniać na całą korę mózgową, powodując utratę przytomności i drgawki uogólnione (napady częściowe z wtórnym uogólnieniem).

Diagnostyka

Najważniejszym badaniem diagnostycznym w padaczce jest EEG, służące nie tylko do ustalenia rozpoznania padaczki, ale także określenia jej postaci, oceny skuteczności leczenia i ustalenia rokowania. Największą wartość diagnostyczną mają zmiany z największym prawdopodobieństwem przemawiające za padaczką – wyładowania typu zespołów iglicy i fali wolnej.

Dodatkowo stosuje się badania neuroobrazowe (TK, MR, badania czynnościowe – PET, SPECT, czynnościowe badanie MR, umożliwiające wykrycie ogniska padaczkowego) oraz laboratoryjne, pozwalające wykryć zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłową glikemię, cechy niewydolności nerek lub wątroby, niedostateczne stężenie leków przeciwpadaczkowych u chorych z rozpoznaną padaczką, zatrucie różnymi substancjami i inne możliwe przyczyny napadów.

Padaczkę rozpoznaje się, jeżeli potwierdzono wystąpienie ≥ 2 nieprovokowanych napadów padaczkowych w odstępie ≥ 24 h.

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów.

Podstawową metodą leczenia padaczki jest właściwa farmakoterapia. Terapię rozpoczyna się od monoterapii lekiem tzw. I rzutu - zwykle solami kwasu walproinowego lub karbamazepiną. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego można modyfikować leczenie przez zwiększenie dawki stosowanego leku, zmianę leku na inny lub zastosowanie terapii skojarzonej. Jednak u około 30% pacjentów, pomimo włączenia prawidłowego leczenia, nadal utrzymują się napady padaczkowe.

W leczeniu padaczki lekoopornej stosuje się monoterapię lekiem drugiego wyboru lub leczenie skojarzone najczęściej dwoma różnymi lekami (terapia dodana). Najczęściej w terapii *add-on* do leku tradycyjnego dodaje się jeden z leków nowej generacji. Obecnie w Polsce finansowanych jest siedem takich substancji czynnych stosowanych we wskazaniu refundacyjnym 'padaczka oporna na leczenie': gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramata, vigabatryna (grupa Epi-lo – epilepsja lekooporna).

Jak dotąd nie jest refundowany żaden lek przeciwpadaczkowy ze wskazaniem do stosowania w III rzucie. Potencjalnie możliwe jest finansowanie ze środków publicznych w takim wskazaniu Vimpatu (lakozamid),

który uzyskał w styczniu 2012 r. pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej co do zasadności jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu.

Leczenie farmakologiczne padaczki lekoopornej jest trudne i często nieskuteczne. Wraz z każdym kolejnym niepowodzeniem prawidłowo prowadzonej monoterapii znacząco zmniejsza się prawdopodobieństwo opanowania napadów po zastosowaniu następnego leku. Ocenia się, że po stwierdzeniu nieskuteczności dwóch pierwszych leków pierwszego wyboru prawdopodobieństwo powodzenia wynosi zaledwie 5-10%. Z tych względów w przypadkach potwierdzonej lekooporności należy rozważyć wykonanie zabiegu chirurgicznego.

Źródło: Szczeklik 2011; Pierzchała 2010

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	63 tab.: 21 x 50 mg+ 42 x 100 mg, EAN: 5909990852680 21 tab. x 50 mg, EAN: 5909990852222 84 tab. x 50 mg, EAN: 5909990852239 84 tab. x 100 mg, EAN: 5909990852598 84 tab. x 200 mg, EAN: 5909990852628 84 tab. x 300 mg, EAN: 5909990852642 84 tab. x 400 mg, EAN: 5909990852666
Substancja czynna	retygabina
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Retygabina wpływa na działanie kanałów potasowych umiejscowionych w komórkach nerwowych mózgu. Kanały potasowe są jednymi z kanałów jonowych bramkowanych napięciem występującymi w komórkach nerwowych i są ważnymi czynnikami determinującymi aktywność neuronów. Lek działa utrzymując otwarte kanały potasowe. Powoduje to stabilizację potencjału spoczynkowego błony i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, zapobiegając inicjacji serii potencjałów czynnościowych, jakie występują w napadzie padaczkowym. Mechanizm działania retygabiny na kanały potasowe został dobrze udokumentowany, jednak inne mechanizmy, w jakich retygabina może wykazywać działanie przeciwpadaczkowe, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. <u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> leki p. padaczkowe, inne leki p. padaczkowe <u>Kod ATC:</u> N 03 AX 21

Oprócz wnioskowanych technologii (patrz Tabela 3), dopuszczone do obrotu są również inne opakowania produktu leczniczego zawierające:

- 168 tab. x 50 mg
- 21 tab. x 100 mg
- 168 tab. x 100 mg
- 168 (2 x 84) tab. x 200 mg (opakowanie zbiorcze)
- 168 (2 x 84) tab. x 300 mg (opakowanie zbiorcze)
- 168 (2 x 84) tab. x 400 mg (opakowanie zbiorcze)

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna, nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/681/001 do 013
Podmiot odpowiedzialny	Glaxo Group Ltd. Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN United Kingdom
Data wydania pierwszego pozwolenia	28.03.2011 r.

na dopuszczenie do obrotu (=data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu)	
Wskazanie rejestracyjne	Jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką.
Wskazanie wnioskowane	Trobalt jako terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji stosunku skuteczności i tolerancji.</p> <p>Maksymalna całkowita początkowa dawka dobową wynosi 300 mg (100 mg trzy razy na dobę). Następnie całkowitą dawkę dobową zwiększa się maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji u danego pacjenta. Przewiduje się, że skuteczna dawka podtrzymująca będzie wynosiła od 600 mg na dobę do 1200 mg na dobę.</p> <p>Maksymalna całkowita dawka podtrzymująca wynosi 1200 mg na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności dawek wyższych niż 1200 mg na dobę.</p> <p>Jeśli pacjent pominie jedną dawkę lub więcej, zaleca się przyjąć dawkę pojedynczą tak szybko, jak to możliwe. Po przyjęciu pominiętej dawki należy zachować odstęp co najmniej 3 godzinny przed przyjęciem kolejnej dawki, a następnie należy powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacjenci z niewydolnością nerek, wątroby <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki początkowej i podtrzymującej o 50%. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg i zaleca się, aby w okresie stopniowego zwiększania dawki całkowitą dawkę dobową zwiększać o 50 mg co tydzień do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg na dobę.</p> <ul style="list-style-type: none">- Dzieci i młodzież <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności retygabiny u dzieci poniżej 18 roku życia. Nie ma dostępnych danych na ten temat.</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacjenci w podeszłym wieku (>65 roku życia) <p>Zaleca się zmniejszenie dawek początkowej i podtrzymującej u pacjentów w podeszłym wieku. Całkowita początkowa dawka dobową wynosi 150 mg na dobę i w okresie stopniowego zwiększania dawki, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 150 mg co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Dawki większe niż 900 mg na dobę nie są zalecane.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie
------------------------------	-----

Dnia 10 czerwca 2011 r. amerykańska agencja rejestracyjna FDA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Potiga zawierającego tę samą substancję leczniczą jak Trobalt, ale o innej nazwie międzynarodowej – ezogabina – we wskazaniu „leczenie wspomagające częściowych napadów padaczkowych u pacjentów w wieku 18 lat i więcej”.

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[Redacted]
Poziom odpłatności	[Redacted]
Grupa limitowa	[Redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

Analizując wytyczne kliniczne trudno wskazać sekwencje konkretnych substancji stosowanych w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych, począwszy od pierwszych etapów terapii. Ogólnie, widoczny jest trend w zalecaniu rozpoczęcia leczenia od przeciwpadaczkowych leków tzw. starszej generacji (np. kwas walproinowy i jego sole, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon) i wprowadzania leków tzw. nowszych generacji (np. gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, topiramata) w przypadku braku właściwej odpowiedzi lub nietolerancji tych pierwszych. Istnieje przy tym możliwość stosowania leków nowszej generacji już na pierwszych etapach leczenia. Wytyczne wskazują również, że fakt zastosowania leków starszej generacji w pierwszej linii leczenia nie wyklucza możliwości ich stosowania w kolejnych liniach w przypadku padaczki lekoopornej, przed lub równocześnie z lekami nowszej generacji, zanim pacjent przejdzie na leczenie tylko nowszymi substancjami.

Poniżej zestawiono najistotniejsze rekomendacje towarzystw epileptologicznych w odniesieniu do leczenia padaczki, w tym padaczki lekoopornej:

1. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Epileptologii (PTE) z 2011 roku (Rejda 2011), analogicznie do zaleceń światowych podkreślają, że leczenie padaczki należy rozpocząć od podania jednego leku,

początkowo w małej dawce, dochodząc do dawki optymalnej. W razie niepowodzenia po zastosowaniu pierwszego leku, należy zastosować monoterapię innym lekiem przeciwpadaczkowym z grupy I rzutu. Zmianę leków należy przeprowadzić poprzez stopniowe zwiększanie dawki nowego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie również stopniowe wycofanie pierwszego leku. Preparaty przeciwpadaczkowe dzieli się umownie na leki tzw. podstawowe oraz leki nowej generacji. Do leków podstawowych tj. takich, które zostały wprowadzone do lecznictwa przed 1990 rokiem należą: fenobarbital, prymidon, fenytoina, karbamazepina, kwas i sole kwasu walproinowego, które stanowią leki pierwszego rzutu. Do leków nowej generacji zaliczono: wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, lewetiracetam, okskarbazepinę, tiagabinę i topiramát. W Polsce stosuje się je na ogół w terapii wspomagającej, jako drugi lek; jeżeli jednak leczenie dwoma lekami przynosi dobre efekty kliniczne, można wycofać lek podstawowy, pozostawiając leczenie jedynie preparatem nowej generacji. Zaktualizowane wytyczne poszerzyły grupę leków I rzutu o leki nowej generacji, takie jak lamotrygina i okskarbazepina.

PTE rekomenduje stosowanie retygabiny w II rzucie leczenia padaczki w polskich warunkach klinicznych, w sytuacji, gdy terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji. Wówczas należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.

2. Wytyczne American Academy of Neurology (ANN) oraz American Epilepsy Society (AES) z 2004 roku (French 2004) stwierdzają, że leczenie u chorych z nowo rozpoznaną padaczką można rozpocząć za pomocą standardowego leku przeciwpadaczkowego, takiego jak: karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy lub fenobarbital, albo leku przeciwpadaczkowego nowej generacji, takiego jak: lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina lub topiramát. Wybór leku przeciwpadaczkowego zależy od indywidualnych cech każdego chorego (siła zaleceń A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).

Ponadto, oceniono dane naukowe dotyczące skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania siedmiu leków przeciwpadaczkowych nowej generacji tj. gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i zonisamidu w leczeniu dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką częściową lub uogólnioną, a także opracowanie praktycznych wytycznych postępowania, dotyczących procedur diagnostycznych i sposobów leczenia. Do analizy w ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano wszystkie odnalezione artykuły dotyczące wymienionych leków nowej generacji oraz klinicznych zagadnień ich skuteczności, bezpieczeństwa, tolerancji lub sposobu stosowania. Do przeglądu włączono badania, które dotyczyły wyłącznie ludzi, przedstawiały wyniki badań z randomizacją, badań kohortowych, kliniczno-kontrolnych, obserwacyjnych lub stanowiących opis serii przypadków.

Wszystkie oceniane leki nowej generacji zastosowane w terapii skojarzonej okazały się skuteczne u chorych na lekooporną padaczkę częściową. Chociaż analizowane badania kliniczne były podobne pod względem metodyki, uzyskanych w nich wyników nie da się porównać, nie można zatem ustalić względnej skuteczności poszczególnych preparatów. Przyczyną tego jest zróżnicowanie badanych populacji, o czym świadczą różne odsetki chorych, którzy odnotowali poprawę w grupach otrzymujących aktywne placebo. Należy również zwrócić uwagę, że niektóre leki nie były stosowane w maksymalnych dawkach, inne zaś stosowano w dawkach przekraczających optymalne, na co wskazuje częste występowanie działań niepożądanych i duży odsetek chorych przedwcześnie kończących udział w próbach klinicznych.

Podsumowując, gabapentyna (w dawce 600–1800 mg na dobę), lamotrygina (w dawce 300–500 mg na dobę u pacjentów leczonych lekami indukującymi enzymy wątrobowe i w dawce 150 mg na dobę u chorych leczonych lekami indukującymi enzymy wątrobowe i kwasem walproinowym), lewetiracetam (w dawce 1000–3000 mg na dobę), okskarbazepina (w dawce 600–2400 mg na dobę), tiagabina (w dawce 16–56 mg na dobę), topiramát (w dawce 300–1000 mg na dobę) i zonisamid (w dawce 100–400 mg na dobę) stosowane w terapii wspomagającej skutecznie zmniejszają częstość opornych na leczenie napadów częściowych. Gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramát, okskarbazepina i zonisamid są skuteczniejsze w większych dawkach.

Zalecenie (siła zalecenia – A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji): uzasadnione jest stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w ramach terapii skojarzonej u chorych na lekooporną padaczkę częściową.

Wyniki analizowanych badań klinicznych dotyczących monoterapii lekoopornych napadów częściowych wykazały, że:

- lamotrygina w dawce 500 mg na dobę jest skuteczniejsza niż kwas walproinowy w dawce 1000 mg na dobę, zatem w tej dawce jest skuteczna w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej,
- okskarbazepina jest skuteczna w dawce 2400 mg na dobę w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej,
- topiramát jest skuteczny w dawce 1000 mg na dobę w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej.

Dostępne dane były niewystarczające do wykazania skuteczności lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu w tej populacji pacjentów.

W jednym badaniu gabapentyna stosowana w dawkach 1200 mg i 2400 mg na dobę nie była skuteczniejsza, niż gabapentyna podawana w charakterze placebo w dawce 600 mg w tej populacji chorych. Dane uzyskane w tym badaniu są jednak niewystarczające do sformułowania zalecenia dotyczącego stosowania gabapentyny w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej.

Podsumowanie zaleceń odnośnie monoterapii lekoopornych napadów padaczkowych o charakterze częściowym:

1. W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować okskarbazepinę i topiramát (siła zalecenia – A; udokumentowane skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).
2. W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować lamotryginę (siła zalecenia – B; kategorię zmniejszono z powodu dużej liczby chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badanie; prawdopodobnie (ang. *probably*) skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe działanie leku w określonej populacji).
3. Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie gabapentyny, lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej (siła zalecenia – U; brak odpowiednich danych lub sprzeczne dane uniemożliwiające wykazanie skuteczności leku).

3. Wytyczne National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) z 2012 roku (NICE 2012) w leczeniu I rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki zalecają stosowanie karbamazepiny lub lamotryginy. Lewetiracetam nie jest rekomendowany ze względu na wysokie koszty leczenia. Stosowanie lewetiracetamu, okskarbazepiny lub kwasu walproinowego jest wskazane, jeśli wyżej wymienione leki okażą się nieskuteczne lub nietolerowane. Jeśli pierwszy zastosowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny, należy zaproponować jeden z 5 wymienionych leków jako leczenie alternatywne. Wytyczne NICE podkreślają, że rozpoczęcie terapii skojarzonej powinno być rozważane w przypadku, gdy kolejne próby prowadzenia leczenia jednym preparatem okazują się nieskuteczne w odniesieniu do uzyskania długich remisji napadów padaczkowych. Rozpoczęcie leczenia wspomagającego należy rozważyć w przypadku, gdy leczenie drugim lekiem przeciwpadaczkowym jest nieskuteczne. W terapii skojarzonej padaczki lekoopornej zaleca się stosowanie karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, kwasu walproinowego lub topiramatu, jeśli leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. W przypadku gdyby terapia skojarzona była nieskuteczna lub źle tolerowana można rozważyć leczenie: eslikarbazepiną, lakozamidem, fenobarbitalem, fenytoiną, pregabaliną, tiagabiną, wigabatryną lub zonisamidem.

Przedstawiony w niniejszych wytycznych raport zawierał wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją oraz przeglądy systematyczne i meta-analizy, dotyczące oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych w porównaniu do aktywnego placebo, klasycznych leków przeciwpadaczkowych, a także innych preparatów tzw. nowej generacji. Do przeglądu włączono ponadto wyniki badań nierandomizowanych, w przypadku gdy nie odnaleziono badań randomizowanych. Większość z analizowanych prób klinicznych dotyczyła zastosowania ww. preparatów w monoterapii w porównaniu do leków klasycznych lub nowych leków przeciwpadaczkowych, a do badań włączono głównie pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką, napadami częściowymi lub padaczką uogólnioną, ze względu na ich najczęstsze występowanie. W prawie wszystkich badaniach klinicznych porównanie skuteczności klinicznej klasycznych leków przeciwpadaczkowych z nowymi preparatami wskazało na brak pomiędzy nimi statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do redukcji częstości napadów padaczkowych, a także w ocenie czasu do wystąpienia pierwszego napadu od rozpoczęcia terapii. Jak zaznaczono w wytycznych, podstawową korzyścią kliniczną wynikającą ze stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych była poprawa jakości życia chorych, jakkolwiek jedynie w 9 z 19 badań porównujących efekty kliniczne klasycznych i nowych leków przeciwpadaczkowych oceniano wpływ zastosowanej terapii na jakość życia. Sześć badań klinicznych dotyczyło zastosowania lamotryginy w porównaniu z karbamazepiną, fenytoiną oraz innymi preparatami wskazanymi przez lekarza prowadzącego. Do trzech badań włączono pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką, do dwóch kolejnych - chorych z padaczką lekooporną, natomiast jedno badanie dotyczyło chorych zarówno z padaczką lekooporną, jak i nowo zdiagnozowaną.

W najnowszych wytycznych praktyki klinicznej z 2012 roku podkreślono również, że **NICE wydał rekomendacje dotyczące stosowania retygabiny jako alternatywnej opcji leczenia wspomagającego** w przypadku dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia **w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny,**

walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.

4. Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2007 roku (SIGN 2007) zalecają leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki 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. W takich przypadkach zalecana jest monoterapia lekami klasycznymi, takimi jak: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, a także lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina lub topiramatu (siła zalecenia – A; w oparciu o wyniki meta-analizy, przeglądu systematycznego lub badań randomizowanych). W napadach częściowych i wtórnie uogólnionych lekami pierwszego rzutu są: karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i okskarbazepina (siła zalecenia – A). W napadach pierwotnie uogólnionych oraz wtedy, gdy istnieją wątpliwości, co do typu napadów i klasyfikacji zespołu padaczkowego, zalecana jest lamotrygina i kwas walproinowy (siła zalecenia – A). Wytyczne SIGN zalecają ponadto rozważenie rozpoczęcia terapii skojarzonej w przypadku, gdy leczenie lekami przeciwpadaczkowymi pierwszego i drugiego rzutu nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub gdy lek podstawowy jest dobrze tolerowany oraz istotnie poprawia kontrolę napadów padaczkowych, jednak okazuje się nieskuteczny przy maksymalnej jego dawce w zakresie ustąpienia napadów padaczkowych (siła zalecenia – A).

Wybór leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii skojarzonej powinien być odpowiednio dopasowany do rodzaju napadów padaczkowych, jak również ograniczać się do podania dwóch, maksymalnie 3 leków przeciwpadaczkowych. **W leczeniu padaczki lekoopornej ogniskowej** zaleca się stosowanie: **wigabatryny, lamotryginy, gabapentyny, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny oraz lewetiracetamu**. W leczeniu padaczki lekoopornej uogólnionej szerokie spektrum działania wykazują takie leki przeciwpadaczkowe jak: lamotrygina, topiramatu, lewetiracetam, walproinian sodu. Klonazepam może być stosowany w przypadku napadów mioklonicznych. Z kolei leki starszej generacji (klobazam, acetazolamid) wykazują skuteczność w leczeniu napadów uogólnionych, idiopatycznych oraz napadów ogniskowych, w przypadku kiedy inne leki przeciwpadaczkowe zawiodły.

5. Wytyczne Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE) z 2004 roku (ANAES 2004) dotyczą postępowania terapeutycznego w napadach częściowych, lekoopornych. Opracowana w niniejszych wytycznych definicja padaczki lekoopornej obejmuje następujące aspekty: utrzymywanie się napadów padaczkowych, udokumentowaną diagnozę padaczki, określoną częstość napadów lub ich nasilenie, stosowanie się pacjenta do zaleceń, chorobę trwającą co najmniej 2 lata, prawidłowo leczoną za pomocą leków przeciwpadaczkowych.

Wytyczne zalecają:

- terapię za pomocą 2 leków przeciwpadaczkowych po niepowodzeniu minimum 2 monoterapii (siła zaleceń – D; w oparciu o raporty komisji ekspertów lub opinie ekspertów lub ekstrapolację wyników meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz badań randomizowanych i nierandomizowanych),
- unikanie stosowania więcej niż 2 leków przeciwpadaczkowych w terapii napadów częściowych lekoopornych (siła zaleceń – C; w oparciu o badania opisowe, opisy serii przypadków lub opisy przypadków lub ekstrapolację wyników meta-analiz, przeglądów systematycznych, eksperymentalnych badań randomizowanych oraz nierandomizowanych i badań kohortowych),
- ponowną ocenę diagnozy padaczki oraz metody jej leczenia w specjalistycznym ośrodku w przypadku niepowodzenia jednej lub więcej politerapii (siła zaleceń – D; w oparciu o raporty komisji ekspertów lub opinie ekspertów lub ekstrapolację wyników meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz badań randomizowanych i nierandomizowanych).

Wytyczne rekomendują stosowanie następujących leków przeciwpadaczkowych w terapii napadów częściowych lekoopornych:

- w monoterapii karbamazepinę lub walproinian, w przypadku niezadawalających wyników leczenia fenobarbital lub fenytoinę (siła zaleceń – C; w oparciu o badania opisowe, opisy serii przypadków lub opisy przypadków lub ekstrapolację wyników meta-analiz, przeglądów systematycznych, eksperymentalnych badań randomizowanych oraz nierandomizowanych i badań kohortowych),
- w terapii skojarzonej zalecane jest łączenie poszczególnych leków.

Należy jednak podkreślić, iż we francuskich wytycznych postępowania klinicznego w przypadku stosowania skojarzenia leków uznano, że dane są niewystarczające, aby pozwolić na uprzywilejowanie jednej określonej kombinacji leków.

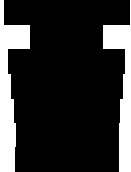
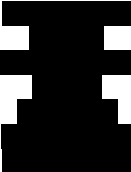
Aktualnie (stan na 2004 rok) we Francji dostępne są następujące leki przeciwpadaczkowe:

- I generacji: fenobarbital i fenytoina,
- II generacji: karbamazepina, walproinian, benzodiazepiny,
- III generacji: wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramatu, lewetiracetam, okskarbazepina.

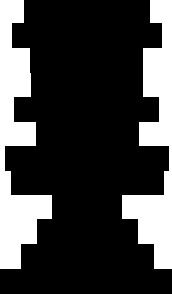
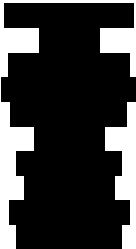
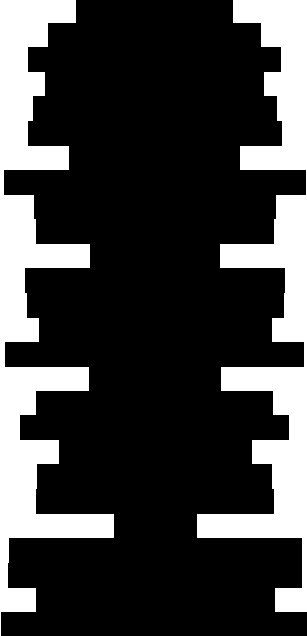
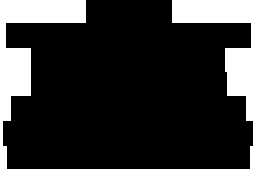
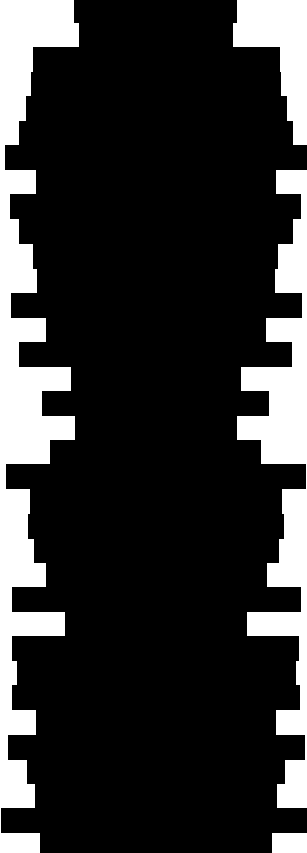
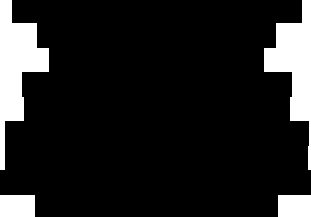
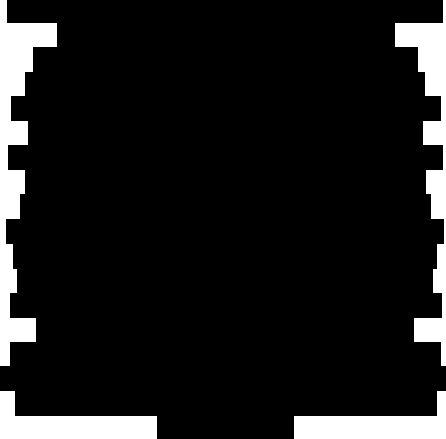
Interwencje stosowane

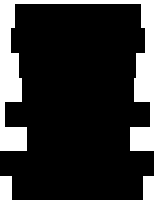
W tabeli poniżej zaprezentowano interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Aktualnie w Polsce jest 9 leków nowej generacji zarejestrowanych do leczenia napadów częściowych i częściowo wtórnie uogólnionych, w tym 8 stosowanych jest u osób dorosłych. Ich mechanizm działania jest jednak zupełnie odmienny od mechanizmu działania retygabiny, dlatego nie mogą być one traktowane jako analogii.</p>	<p>Należy podkreślić, że retygabina ma unikalny, odmienny w porównaniu z innymi lekami mechanizm działania. Dlatego też terapia z zastosowaniem retygabiny nie może być zastąpiona przez inne leki. Ponieważ przyczyny lekooporności nie są znane, a badania eksperymentalne wskazują, że etiopatogeneza lekooporności jest zróżnicowana, u niektórych pacjentów efekt terapeutyczny może być pozytywny ze względu na specyficzny mechanizm działania danego leku.</p>	<p>Retygabina jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania, dlatego nie można jej porównywać z innymi lekami.</p>	<p>Nie ma w Polsce i na świecie leku przeciwpadaczkowego, którego można by uznać jako najskuteczniejszy w leczeniu padaczki lekoopornej. Efekt terapii zależy od wielu czynników, w tym wiele jest jeszcze niewiadomych. Bez wątpliwa potrzebne są leki o różnych mechanizmach działania. Retygabiny nie można porównywać z innymi produktami leczniczymi, gdyż ma zupełnie odmienny mechanizm działania.</p>	<p>Retygabina uzyskała pozytywne rekomendacje zarówno kliniczne jak i odnoszące się do finansowania ze środków publicznych w Anglii i Walii (NICE), Szkocji (SMC) i Francji (HAS). Aktualnie jest refundowana w 17 krajach europejskich. W Polsce retygabina jest rekomendowana u osób dorosłych jako lek III linii do leczenia w napadach o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w terapii kombinowanej; - zabiegi neurochirurgiczne - usunięcie ogniska padaczkowego; - VNS (stymulacja nerwu błędnego). 	<p>Obecnie nie ma wyraźnie wskazanej grupy leków stosowanych w III rzucie leczenia padaczki. W tym wskazaniu stosowane są leki należące do leków nowszych- refundowanych w leczeniu padaczki lekoopornej lub stymulacji nerwu błędnego. U niektórych chorych z napadami ogniskowymi III rzutu leczenia polega na wykonaniu zabiegu chirurgicznego lub prób głębokiej stymulacji mózgu. Retygabina może zastąpić część leków stosowanych</p>	<p>Nie ma w tym wskazaniu.</p>	<p>Nie ma w tym wskazaniu. Żaden lek przeciwpadaczkowy, stosowany w terapii dodanej padaczki ogniskowej nie okazał się być skuteczniejszy niż pozostałe</p> <p>Szacuje się, iż pomimo udostępnienia nowych leków przeciwpadaczkowych w ostatniej dekadzie, ok. 30% pacjentów wykazuje brak reakcji na leczenie.</p>	<p>W tym wskazaniu nie ma leków do porównania - lek ma być stosowany u pacjentów, dla których dostępne opcje terapeutyczne są nieskuteczne. Wytyczne Polskie (PTE we współpracy z konsultantami krajowymi w dziedzinie neurologii i neurologii dziecięcej) są w przygotowaniu. Pozycja retygabiny zgodna z wnioskowanym wskazaniem – w wytycznych NICE.</p> <p>Standardy medyczne stają się ogólnie przyjętą strategią praktyki lekarskiej. Mają one na celu pomoc w optymalizacji leczenia. Należy jednak pamiętać o zasadniczej i nadrzędnej zasadzie lekarskiej – indywidualnym traktowaniu każdego chorego. Standardy mogą być jedynie ogólnymi wskazaniami, ale nie zestawem</p>

		<p>obecnie w padaczce odpornej na leczenie jako lek dodany pod warunkiem ich częściowej lub całkowitej nieskuteczności, bądź złej tolerancji.</p> <p>Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, lek ma być stosowany u pacjentów, dla których dostępne opcje terapeutyczne są nieskuteczne.</p>			<p>obowiązkowych sztywnych reguł. Padaczka jest tak heterogenną chorobą, że na obecnym etapie wiedzy nie może być mowy o jednoznacznych standardach leczenia. Można natomiast mówić o standardach postępowania i dążyć należy do posiadania jak najszerszego spektrum leków i możliwości znalezienia podgrupy pacjentów, dla której dany lek może przynieść największe korzyści.</p> <p>Zgodnie z przyjętymi standardami w Europie w rekomendacjach powinny znaleźć się trzy grupy leków I, II i III rzutu. W Polsce w chwili obecnej do I-szej grupy zaliczone są jedynie następujące leki: fenytoina (prawie nie stosowana ze względu na objawy niepożądane), etosuksymid, karbamazepina i kwas walproinowy. Podczas gdy zgodnie z zaleceniami NICE, które można traktować jako referencyjne, zwłaszcza na terenie EU do leków przeciwpadaczkowych I-szego rzutu zalicza się: karbamazepinę, okskarbazepinę, etosuksymid, lamotryginę, kwas walproinowy oraz lewetiracetam. W Polsce lamotrygina, okskarbazepina i lewetiracetm, obecnie są refundowane zgodnie z przyjętą nomenklaturą jedynie w leczeniu padaczki lekoopornej. Leki te mają w swojej charakterystyce wskazania do leczenia określonych typów napadów padaczkowych w monoterapii i terapii dodanej. Nie ma natomiast wpisu, że mają być stosowane tylko w padaczce lekoopornej. Sformułowania, że są to leki do stosowania w padaczce lekoopornej przyjęto przed wieloma laty zupełnie bezzasadnie. Zwłaszcza, że nie istniała wówczas jedna ściśle określona definicja padaczki lekoopornej. Obecnie taka definicja jest wprowadzana i podział na leki I rzutu i leki do leczenia padaczki lekoopornej jest zupełnie merytorycznie nieuzasadniony. W większości krajów świata, w tym oczywiście w Europie, używa się sformułowań leki I rzutu i leki II i III rzutu.</p>
--	--	---	--	--	--

	<p>Pacjenci, do których adresowana jest wnioskowana technologia (lek retygabina) są dotychczas leczeni za pomocą wielu leków przeciwpadaczkowych (polipragmazja); niewielka część chorych poddawana jest zabiegom neurochirurgicznym - usunięcie prawdopodobnego ogniska padaczkowego lub stymulacja nerwu błędnego.</p>	<p>Odpowiedź wynika z poprzedniego p-ktu: poprzez wnioskowaną technologię zastąpiona może zostać polipragmazja i niektóre interwencje neurochirurgiczne oraz inne leki, których działanie oparte jest o odmienny mechanizm działania.</p>	<p>Brak jest relewantnej technologii medycznej - postępowania terapeutycznego – porównywalnego z wnioskowaną technologią, ze względu na swoistą unikalność patofizjologicznego oddziaływania leku w padaczce – aktywacja kanałów potasowych w neuronach OUN.</p>	<p>Brak jest skutecznej technologii medycznej w omawianej grupie chorych, w omawianym wskazaniu – polipragmazja jest zwykle nieskuteczna/moło skuteczna i nie pozbawiona objawów niepożądanych; niepewne są również wyniki interwencji chirurgicznych w tej grupie chorych z padaczką.</p>	<p>Brak jest, w tym zakresie oddziaływania patofizjologicznego – aktywacja kanałów K⁺ w neuronach OUN, rekomendowanej technologii medycznej w tym wskazaniu, w tej grupie chorych z padaczką.</p>
					

	<p>Obecnie istnieją dwie grupy dostępności refundowanych leków przeciwpadaczkowych: I linia (leki refundowane w padaczce nowo-zdiagnozowanej: walproinian, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, clonazepam, diazepam, etosuksymid) i II linia (leki refundowane w padaczce lekoopornej- nieskuteczność dwóch właściwie wybranych i odpowiednio stosowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego, w monoterapii lub politerapii, w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów): gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramet, tiagabina, wigabatryna).</p>	<p>Wśród nowszych leków przeciwpadaczkowych pozytywne rekomendacje polskich i międzynarodowych grup ekspertów zdobył lakozamid, który mógłby być rozpatrywany jako lek III rzutu.</p>	<p>W Polsce nie istnieje obecnie kategoria leków stosowanych w III linii leczenia.</p>	<p>W Polsce nie istnieje obecnie kategoria leków stosowanych w III linii leczenia.</p>	<p>Podczas XXIV Konferencji na temat Padaczki (Warszawa, 17-19.05.2012) Polskie Towarzystwo Epileptologii zawnioskowało o zmianę określenia wskazań refundacyjnych z „padaczki lekoopornej na ”we wszystkich wskazaniach (I rzut – dotychczasowe leki refundowane w monoterapii oraz dodatkowo lamotrygina, okskarbazepina, lewetyracetam, II rzut – leki dotychczas refundowane w padaczce lekoopornej, III rzut – nowe leki takie jak lakozamid i retygabina)”. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Epileptologii należy przyjąć jako technologię rekomendowaną. W innych krajach europejskich nie ma określonych wskazań dla leczenia chorych z padaczką lekooporną nie reagującą na terapię lekiem drugiego rzutu. Praktyką jest podejmowanie leczenia kolejnymi lekami z tej grupy, aż do uzyskania sukcesu terapeutycznego.</p>
---	---	---	--	--	--

Możliwość zastosowania danej terapii przeciwpadaczkowej w Polsce należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, refundowane produkty lecznicze w leczeniu padaczki podzielone są na dwie kategorie ze względu na zakres wskazań objętych refundacją:

- kategoria **'Padaczka' (P)**, do której należą produkty lecznicze zawierające: kwas walproinowy i jego sole (sodu i magnezu), połączenie kwasu walproinowego i soli sodowej tego kwasu, karbamazepinę, klonazepam, diazepam, etosuksimid, fenobarbital, fenytoinę oraz primidon. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację przy stosowaniu ich w każdej linii leczenia.

- kategoria **'Padaczka oporna na leczenie' (Epi-lo – epilepsja lekooporna)**, do której należą produkty lecznicze zawierające: wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, tiagabinę, topiramát, okskarbazepinę, lewetiracetam. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację przy stosowaniu ich na każdej powyżej II linii leczenia, włącznie.

Tabelę przedstawiającą wykaz refundowanych produktów leczniczych w leczeniu padaczki w Polsce zawiera Załącznik 1 niniejszej analizy.

Analizowane w niniejszym raporcie wskazanie dotyczy osób z padaczką, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej/'Epi-lo' był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym wnioskodawca wskazuje na konkretną – III linię leczenia. Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne można przyjąć, że w III linii i powyżej bardziej prawdopodobne jest leczenie pacjenta z zastosowaniem terapii nowszych generacji niż starszych – u takich osób substancje z kategorii 'P' są prawdopodobnie coraz bardziej wypierane przez substancje z kategorii 'Epi-lo'.

W celu zobrazowania rzeczywistego rynku leków z grupy 'Epi-lo', wnioskodawca przeanalizował wielkość rynku sprzedaży tych leków stosowanych w okresie od stycznia 2007 do III kwartału 2011 roku, na podstawie informacji uzyskanych z odpowiednich Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia – szacowania przedstawia tabela poniżej. Wnioskodawca pominął ostatni kwartał 2011 roku ze względu na możliwość wzrostu podaży leków wynikającej z oczekiwanej zmiany ustawodawstwa w zakresie refundacji leków (prawdopodobny wzrost podaży wynikający z obaw pacjentów przed wzrostem cen leków) i w opinii analityków AOTM takie postępowanie jest uzasadnione. Analitycy AOTM nie zaktualizowali danych o pierwszy kwartał 2012 roku również ze względu na wprowadzanie z początkiem 2012 roku nowej ustawy refundacyjnej i wynikające z tego problemy z wystawianiem pacjentom recept na leki refundowane (m.in. zastrzeżenia środowisk lekarskich co do obowiązków wynikających z nowych przepisów, brak stosownych umów z NFZ).

Tabela 7. Wielkość rynku sprzedaży leków stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej

Substancja czynna	Liczba sprzedanych mg substancji czynnych we wskazanym okresie					Wielkość rynku sprzedaży w ujęciu DDD				
	2007	2008	2009	2010	I-III.2011	2007	2008	2009	2010	I-III.2011
Lewetiracetam	92 457 500	2 826 377 500	4 760 653 750	6 752 765 000	6 066 765 000	61 638	1 884 252	3 173 769	4 501 843	4 044 510
Okskarbazepina	5 969 237 550	6 014 973 351	5 856 521 501	5 830 016 799	4 249 144 500	5 969 238	6 014 973	5 856 522	5 830 017	4 249 145
Lamotrygina	1 562 618 248	1 672 421 177	1 702 051 773	1 735 048 803	1 373 960 402	5 208 727	5 574 737	5 673 506	5 783 496	4 579 868
Topiramát	1 221 086 633	1 298 511 685	1 308 618 516	1 336 225 836	962 482 825	4 070 289	4 328 372	4 362 062	4 454 086	3 208 276
Gabapentyna	2 230 231 200	3 270 608 600	3 722 684 000	4 098 917 285	3 077 963 000	1 239 017	1 817 005	2 068 158	2 277 176	1 709 979

Substancja czynna	Liczba sprzedanych mg substancji czynnych we wskazanym okresie					Wielkość rynku sprzedaży w ujęciu DDD				
	2007	2008	2009	2010	I-III.2011	2007	2008	2009	2010	I-III.2011
Wigabatryna (Sabril)	2 768 098 500	2 537 764 665	2 324 992 500	2 201 114 000	1 548 676 500	1 384 049	1 268 882	1 162 496	1 100 557	774 338
Tiagabina (Gabitril)	40 869 475	32 038 625	28 020 750	24 598 000	16 711 350	1 362 316	1 067 954	934 025	819 933	557 045
Suma	13 884 599 106	17 652 695 603	19 703 542 789	21 978 685 723	17 295 703 577	19 295 275	21 956 176	23 230 537	24 767 109	19 123 161

Jak widać, wykorzystanie większości substancji czynnych z analizowanego rynku jest w miarę stabilne, podczas gdy stopień wykorzystania lewetiracetamu wykładniczo rośnie w analizowanym okresie. **Najwyższy udział w rynku sprzedaży DDD** mają **lamotrygina** (23,9%) oraz **okskarbazepina** (22,2%). Następnie plasują się produkty lewetiracetamu (21,1%) oraz topiramatu (16,8%). Pozostałe produkty zawierające gabapentynę, wigabatrynę lub tiagabinę cechuje udział w analizowanym rynku ≤ 10% (AW).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Substancje wykluczone w analizie wnioskodawcy jako potencjalne komparatory dla retygabiny

Zgodnie z treścią analizy wnioskodawcy, „w terapii padaczki w pierwszym rzucie leczenia wytyczne światowe zalecają stosowanie leków podstawowych, takich jak: karbamazepina, walproinian, fenobarbital lub fenytoina. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Epileptologii lekami I rzutu w terapii padaczki są również: fenobarbital, prymidon, fenytoina, karbamazepina, kwas i sole kwasu walproinowego. Z tego względu leki podstawowe, stosowane w I rzucie leczenia padaczki, wykluczono jako potencjalne komparatory dla retygabiny, wskazanej do podawania jako lek wspomagający”.

Jak wskazano w punkcie 3.1.1. powyżej, wytyczne wskazują, że fakt zastosowania leków starszej generacji w pierwszej linii leczenia nie wyklucza możliwości ich stosowania w kolejnych liniach w przypadku padaczki lekoopornej, przed lub równocześnie z lekami nowszej generacji, zanim pacjent przejdzie na leczenie tylko substancjami nowszych generacji. Jednakże, w miarę ‘przechodzenia’ pacjenta w kolejne linie leczenia, w wytycznych widoczna jest tendencja do wycofywania leków starszej generacji, w warunkach polskich zaliczanych do kategorii ‘P’ i stosowania leków nowszej generacji – w warunkach polskich zaliczanych do kategorii ‘Epi-lo’ oraz innych nier refundowanych. Jakkolwiek możliwa jest sytuacja, gdy w dalszych liniach leczenia klinicysta szukając możliwości opanowania lekoopornej padaczki u pacjenta może sięgnąć po lek z kategorii ‘P’, na podstawie dostępnych danych można przypuszczać, że takie sytuacje będą zdarzały się rzadziej niż próby leczenia padaczki lekoopornej lekiem z nowszych generacji – m.in. z kategorii ‘Epi-lo’. Zatem w opinii analityków AOTM nieuznanie substancji z kategorii ‘P’ za potencjalne komparatory dla Trobaltu wydaje się być uzasadnione.

Substancje wskazane w analizie wnioskodawcy jako potencjalne komparatory dla retygabiny

Jako komparatory dla retygabiny w leczeniu populacji docelowej w analizie wnioskodawcy wskazano leki z grupy refundacyjnej ‘Epi-lo’ – łącznie 7 substancji czynnych – oraz lakozamid, który nie znajduje się w aktualnym obwieszczeniu MZ jako lek refundowany. Ponadto, wnioskodawca w swojej analizie wskazał jako potencjalny komparator aktywne placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdej z substancji wraz z komentarzem analityków AOTM przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w AW	Uzasadnienie wnioskodawcy		Komentarz oceniającego	
	Argumenty	Sumaryczna waga komparatora	Ogólny	W odniesieniu do poszczególnych substancji
Komparator 1 wigabatryna	„Retygabina jest wskazana do stosowania jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką lekooporną. Pozostałe leki przeciwpadaczkowe nowej generacji również są wskazane do podawania jako leki wspomagające w terapii padaczki. Ponadto, część leków nowej generacji, pomimo wskazań do stosowania również w monoterapii w nowo zdiagnozowanej padaczce, jest podawana głównie w ramach terapii wspomagającej w padaczce lekoopornej, głównie ze względu na wysokie koszty leczenia. Z tego względu leki nowej generacji, stosowane jako leki wspomagające w terapii padaczki lekoopornej wybrano wstępnie na komparatory dla retygabiny” Zgodnie z treścią AW, wszystkie wskazane substancje są: - zalecane jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej w polskiej praktyce klinicznej - zalecane przez NICE/ SIGN - stosowane w populacji wnioskowanej – dorośli - podawane doustnie - podobne pod względem przeciwwskazań - finansowanie ze środków publicznych w ramach grupy ‘Epi-lo’ za wyjątkiem lakozamidu nieobjętego refundacją W odniesieniu do poszczególnych substancji: - wigabatryna i lakoamid jako jedyne nie są zalecane przez AAN/AES - topiramate i okskarbazepina jako jedyne nie posiadają wskazań rejestracyjnych: terapia wspomagająca (tzw. terapia <i>add-on</i>), napady padaczkowe częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia	8/12	Wybór zasadny	Udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ ≤ 10%, tendencja nieznacznie malejąca
Komparator 2 gabapentyna		9/12		Udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ ≤ 10%, tendencja wzrastająca
Komparator 3 lamotrygina		11/12		Najwyższy udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ – 23,9%, nieznaczna tendencja wzrostowa
Komparator 4 tiagabina		9/12		Udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ ≤ 10%, tendencja malejąca
Komparator 5 topiramate		10/12		Udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ – 16,8%, dość ustabilizowany
Komparator 6 okskarbazepina		9/12		Najwyższy udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ – 22,2%, dość ustabilizowany
Komparator 7 lewetiracetam		10/12		Udział w rynku sprzedaży DDD ‘Epi-lo’ – 21,1%, znaczna tendencja wzrostowa
Komparator 8 lakoamid		6,5/12		W odniesieniu do rzeczywistej praktyki klinicznej – wybór zasadny z pewnymi ograniczeniami – produkt leczniczy obecnie nierefundowany, zatem o znacznych kosztach dla pacjenta i dlatego rzadko stosowany. Dane sprzedażowe przedstawione w AW wskazują na maksymalnie 400 opakowań leku sprzedanego w przeciągu ok. 2 lat.
Komparator 9 Aktywne placebo		b/d		W odniesieniu do dowodów naukowych – wybór uzasadniony ze względu na dostępność bezpośrednich badań porównawczych – retygabina vs aktywne placebo w postaci RTC III fazy – jako jedynych badań klinicznych nad efektywnością kliniczną retygabiny. W odniesieniu do rzeczywistej praktyki klinicznej – wybór nieuzasadniony – pacjent z populacji docelowej dla ocenianej technologii, nieodpowiadający na leczenie lub nietolerujący leczenia, poddawany jest terapii kolejnej linii leczenia (za pomocą retygabiny lub substancji wcześniej niestosowanej). Jednakże w świetle braku RCT bezpośrednio porównujących retygabiny z każdą inną terapią zamienną, konieczne jest porównanie jej z aktywnym placebo. Podsumowując – wybór zasadny

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z treścią AW, wnioskodawca w pierwszej kolejności zidentyfikował opracowania wtórne, czyli niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanej technologii medycznej.

Metodologia wnioskodawcy

W toku oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę strategii wyszukiwania opracowań wtórnych stwierdzono, że analiza przedstawia dokładny opis zastosowanych metod – wymienia przeszukane medyczne bazy danych oraz osoby prowadzące wyszukiwanie, wskazuje ramy czasowe objęte wyszukiwaniem i dni, w których było ono przeprowadzane, zawiera kompletny opis strategii i wylicza liczbę rekordów na każdym etapie wprowadzania haseł.

Wnioskodawca przeszukał przede wszystkim podstawowe medyczne bazy danych: Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects. Prawidłowo określono populację docelową, niezawężając jej do precyzyjnie określonego wskazania wnioskowanego, co zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie bez ryzyka wykluczenia publikacji właściwych, ale niespełniających tak ścisłej definicji. Jako interwencje wskazano retigabinę. Wykorzystano indeksację synonimów MeSH i Emtree. Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie komparatora oraz punktów końcowych, co również zapewniało możliwie najszersze wyszukiwanie. W bazie PubMed wprowadzono limity Humans, Meta-Analysis, Review, w bazie Embase – Humans, Meta-Analysis, Systematic review, w bazie Cochrane – nie stosowano ich. Publikacji wyszukiwano w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a. Załączony diagram QUOROM przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Data odcięcia to 02-03.03.2012 roku.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w podstawowych medycznych bazach danych była zgodna z wytycznymi AOTM. Ostatecznie zidentyfikowano w nich 6 opracowań wtórnych.

Dodatkowo, przeszukane zostały inne bazy/zasoby internetowe w celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanej technologii: CRD (Centre for Reviews and Dissemination), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), NICE (National Institute for Health Excellence), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Health Canada, The Uppsala Monitoring Centre, U.S. National of Health, URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Thomson Micromedex, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Trip Database. W przypadku tych baz stosowano prostszą strategię, stosując wyłącznie hasła odnoszącą się do ocenianej technologii (retygabina, ezogabina, Trobalt).

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w dodatkowych medycznych bazach danych była zgodna z wytycznymi AOTM. Ostatecznie wyszukano w nich 4 poprzednio niezidentyfikowane opracowania wtórne.

Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, wnioskodawca znalazł i omówił w analizie 10 opracowań wtórnych. Jednakże dwie z tych publikacji w opinii analityków AOTM nie przedstawiają ostatecznych, wiarygodnych danych – publikacja *Maguire 2011* jest abstraktem przeglądu systematycznego, natomiast publikacja *Huda 2011* jest protokołem przeglądu systematycznego. Ponadto, publikacja *NHSC 2009* jest jedynie podsumowaniem, a nie pełną oceną technologii medycznych – na czas jej opublikowania w kwietniu 2009 roku dwa z trzech badań RCT nad retygabiną były opisane jedynie w formie abstraktów. Sami autorzy doniesienia stwierdzają, że oparte jest ono na ograniczonych doniesieniach literaturowych i nie może stanowić jednoznacznej oceny efektywności klinicznej retygabiny w leczeniu lekoopornej padaczki.

Zatem wyżej wskazane trzy pozycje w opinii analityków AOTM nie powinny być brane pod uwagę. Istotne dla potrzeb niniejszego opracowania są natomiast następujące doniesienia:

- *Craig 2011*: Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal, Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011 – raport HTA wykonany na potrzeby opracowania rekomendacji brytyjskiej agencji NICE 2011,

- EPAR: Trobalt; International Nonproprietary Name: retigabine. Procedure No. EMEA/H/C/001245 stanowiący ocenę substancji dla potrzeb wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej.

Oba te dokumenty (wraz z rekomendacją NICE 2011) stanowią szeroką charakterystykę interwencji oraz badań jej dotyczących i będą omawiane poniżej w odpowiednich częściach raportu. Ponadto, za ich istotnością przemawia fakt, że są to opracowania niezależne – niefinansowane przez przemysł farmaceutyczny.

Pozostałe opracowania wtórne, które w opinii analityków AOTM powinny być rozważone (z zastrzeżeniem deklaracji konfliktu interesów w większości z nich), to:

- metaanaliza *Beyenburg 2010* oceniająca skuteczności nowych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej. Autorzy zadeklarowali konflikt interesów (m.in. z GlaxoSmithKline, Pfizer i Wyeth),

- metaanaliza *Rheims 2011* oceniająca wpływ na efektywność kliniczną leków przeciwpadaczkowych: charakterystyki pacjentów oraz badania, zastosowania LOCF (ang. *last observation carried forward*), okresu obserwacji i roku publikacji. Autorzy zadeklarowali konflikt interesów (m.in. z GlaxoSmithKline),

- metaanaliza *Ryvlin 2011* oceniająca częstość występowania nagłych, nieoczekiwanych zgonów u chorych na padaczkę (SUDEP) oraz częstości zgonów z innych przyczyn u pacjentów stosujących terapię wspomagającą w leczeniu padaczki lekoopornej. Autorzy zadeklarowali konflikt interesów (m.in. z GlaxoSmithKline),

- metaanaliza *Guekht 2010* oceniająca średni efekt placebo leków przeciwpadaczkowych stosowanych w terapii ogniskowej lekoopornej padaczki, zmienność w odsetku odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej aktywne placebo między badaniami, korelację między efektem placebo i projektem badań, związek między oszacowanymi parametrami skuteczności w grupie leczonej aktywnie i w grupie otrzymującej aktywne placebo oraz czy istnieją różnice w odsetku odpowiedzi na leczenie i aktywnym placebo między badaniami na przestrzeni ostatnich lat. Brak w publikacji informacji o potencjalnym konflikcie interesów.

Autorzy opracowań wtórnych nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie retygabiny z innymi aktywnymi komparatorami w ramach terapii wspomagającej (tzw. terapia *add-on*) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną.

Autorzy AW odnaleźli wszystkie badania uwzględnione w opracowaniach wtórnych dotyczące porównań retygabiny oraz omawianych komparatorów (okskarbazepiny, tiagabiny, gabapentyny, topiramatu, lamotryginy, lewetiracetamu, lakozamidu i wigabatryny) względem aktywnego placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie). Wszystkie odnalezione badania włączono do analizy klinicznej AW jako badania potencjalnie przydatne.

Wyciągnięte przez autorów opracowań wtórnych wnioski nie świadczą jednoznacznie o większej skuteczności jednego z komparatorów względem innego i sugerują niewielkie różnice w skuteczności klinicznej analizowanych leków przeciwpadaczkowych. Autorzy zwracają uwagę na dużą niehomogeniczność dostępnych badań oraz olbrzymi wpływ, jaki mogą mieć metody badawcze na analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. Dotychczas stosowane w terapii leki przeciwpadaczkowe odznaczają się większą skutecznością kliniczną w porównaniu do aktywnego placebo oraz dobrym profilem bezpieczeństwa. Szczególne znaczenie ma istotna redukcja (około 7-krotna) ryzyka wystąpienia nagłego nieoczekiwanego zgonu u chorych na padaczkę (SUDEP) przyjmujących leki przeciwpadaczkowe w porównaniu do pacjentów otrzymujących aktywne placebo.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z treścią AW, wnioskodawca w pierwszej kolejności do analizy włączył pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych. Następnie przeprowadził przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskał dodatkowo badania nieujęte w opracowaniach wtórnych. Ponadto, zgodnie z treścią AW, w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych zostały przeszukane medyczne serwisy internetowe. Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej (rejestry badań klinicznych), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych opracowań. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

Metodologia wnioskodawcy

W toku oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę strategii wyszukiwania klinicznych badań pierwotnych stwierdzono, że analiza przedstawia dokładny opis zastosowanych metod – wymienia przeszukane medyczne bazy danych oraz osoby prowadzące wyszukiwania, wskazuje ramy czasowe objęte wyszukiwaniem i dni, w których było ono przeprowadzane, zawiera kompletny opis strategii i wylicza liczbę rekordów na każdym etapie wprowadzania haseł.

Wnioskodawca przeszukał przede wszystkim podstawowe medyczne bazy danych: Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane:

1. W pierwszej kolejności przeprowadzono przeszukiwanie pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących **bezpośredniego porównania retygabiny względem wybranych komparatorów** – substancji z grupy 'Epi-lo', lakoamidu, dodatkowo wprowadzono opcję niewskazującą na konkretny komparator.

Prawidłowo określono populację docelową, niezawężając jej do precyzyjnie określonego wskazania wnioskowanego, co zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie bez ryzyka wykluczenia publikacji właściwych, ale niespełniających tak ścisłej definicji. Jako interwencje wskazano retygabine, jako komparatory – wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, tiagabinę, topiramát, okskarbazepinę, lewetiracetam, lakoamid oraz brak komparatora. Wykorzystano indeksację synonimów MeSH i Emtree. Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie punktów końcowych, co również zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie. W bazie PubMed stosowano filtry: Humans, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports, w bazie Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, w bazie Cochrane nie stosowano filtrów. Publikacji wyszukiwano w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a. Załączone diagramy QUOROM przedstawiają wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Data odcięcia to 02-03.03.2012 roku.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w podstawowych medycznych bazach danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania retygabiny względem wybranych komparatorów była zgodna z wytycznymi AOTM.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących retygabine z poszczególnymi substancjami**, stosowanymi jako terapie wspomagające (tzw. terapia *add-on*) w analizowanym wskazaniu. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Gdy nie stosowano ograniczeń co do komparatora, zidentyfikowano **3 RCT porównujące retygabine**, stosowaną jako terapię wspomagającą (terapię *add-on*), **względem aktywnego placebo** (rozumianego jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną. Aktywne placebo jest zatem jedynym wspólnym komparatorem, który mógł być wykorzystany do porównania pośredniego, dlatego też zdecydowano, że w przypadku substancji wybranych na komparatory do porównania z retygabina (okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, lewetiracetam, lamotrygina, topiramát, wigabatryna, lakoamid)

przeszukanie medycznych baz danych zostanie ograniczone do badań porównujących te substancje aktywne właśnie z aktywnym placebo jako wspólnym komparatorem dla retygabiny.

Dodatkowo, wyszukano **3 badania o niższej wiarygodności, w ramach których kontynuowano obserwację pacjentów biorących udział w/w 3 RCT nad retygabiną – po fazie zaślepienia** każdego z tych trzech badań, **pacjenci mogli przejść w fazę otwartą**. Zidentyfikowano również jedno badanie *Abou-Khalil 2004*: podwójnie zamaskowane, randomizowane badanie kliniczne, zaprojektowane w celu porównania 3 różnych szybkości zwiększania dawki retygabiny do osiągnięcia docelowej dawki 1200 mg/dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie 1-2 inne leki przeciwpadaczkowe.

2. W drugiej kolejności przeprowadzono przeszukiwanie pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących **pośredniego porównania retygabiny względem wybranych komparatorów** – substancji z grupy 'Epi-lo' oraz lakozamidu z wykorzystaniem aktywnego placebo jako wspólnego komparatora.

Prawidłowo określono populację docelową, niezawężając jej do precyzyjnie określonego wskazania wnioskowanego, co zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie bez ryzyka wykluczenia publikacji właściwych, ale niespełniających tak ścisłej definicji. Jako interwencje wskazano wigabatrynę, gabapentynę, lamotryginę, tiagabinę, topiramát, okskarbazepinę, lewetiracetam oraz lakozamid, jako komparator – aktywne placebo. Wykorzystano indeksację synonimów MeSH i Emtree. Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie punktów końcowych, co również zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie. W bazie PubMed stosowano filtry: Humans, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports, w bazie Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, w bazie Cochrane nie stosowano filtrów. Publikacji wyszukiwano w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a. Załączone diagramy QUOROM przedstawiają wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Data odcięcia to 02-03.03.2012 roku.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w podstawowych medycznych bazach danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących pośredniego porównania retygabiny względem wybranych komparatorów była zgodna z wytycznymi AOTM.

Dodatkowo, przeszukane zostały inne bazy/zasoby internetowe w celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej technologii: CRD (Centre for Reviews and Dissemination), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), NICE (National Institute for Health Excellence), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Health Canada, The Uppsala Monitoring Centre, U.S. National of Health, URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Thomson Micromedex, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Trip Database. W przypadku tych baz stosowano prostszą strategię stosując wyłącznie hasła odnoszące się do ocenianej technologii (retygabina, ezogabina, Trobalt).

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w dodatkowych medycznych bazach danych była zgodna z wytycznymi AOTM. Zidentyfikowano 14 publikacji, które dotyczyły uwzględnionych wcześniej pierwotnych badań klinicznych, porównujących retygabinę względem aktywnego placebo. Dodatkowo, zidentyfikowano 11 badań nieopublikowanych.

Uwagi analityka AOTM:

Pewne zastrzeżenie może budzić nałożenie filtrów, które mogą wykluczyć publikacje opisujące badania obserwacyjne, a więc przedstawiające dane dotyczące praktycznej efektywności retygabiny – np. w bazie Embase zastosowano filtry potencjalnie ograniczające wyniki wyłącznie do badań klinicznych, natomiast w bazie PubMed wprowadzono filtry potencjalnie niezawężające wyników do wyłącznie badań klinicznych, jednakże filtr Comparative Study niekoniecznie umożliwiał włączenie badania obserwacyjnego, podobnie jak filtr Case Reports. W toku przeglądu dostępnej literatury analitycy AOTM nie natrafili jednak na badania obserwacyjne nad retygabiną, co w połączeniu z faktem, że lek jest zarejestrowany od dość niedawna (marzec 2011 roku w Unii Europejskiej i czerwiec 2011 w USA) sugeruje, że w/w ograniczenie nie jest poważne i nie zawęży zasadniczo strategii wyszukiwania danych naukowych przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Oceniwszy pozytywnie strategię wyszukiwania wnioskodawcy, analitycy AOTM odstąpili od przeprowadzenia własnego wyszukiwania. Ponadto, badania kliniczne nad zastosowaniem retygabiny odnalezione przez wnioskodawcę są tożsame z badaniami wskazanymi w dostępnych opracowaniach – m.in. w raporcie *EPAR* oraz *Craig 2011*.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy powyżej 16/18 roku życia z padaczką lekooporną (napady padaczkowe o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których zdiagnozowano inne rodzaje padaczki od napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez, - populacja dzieci poniżej 16 roku życia, - osoby upośledzonym umysłowo, - zdrowi ochotnicy, - inne schorzenia, np. migrena, - testowanie przy zastosowaniu modeli zwierzęcych 	<ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia poszerzone w stosunku do przedmiotu wniosku w odniesieniu do wieku pacjentów – wnioskowana populacja to pacjenci powyżej 18 roku życia, a nie 16-ego. Brak jest przy tym określenia wraz z uzasadnieniem, jaki maksymalnie % osób pomiędzy 16 a 18 rokiem życia może być oceniony w doniesieniu, aby można było je włączyć, - brak uzasadnienia wykluczenia osób umysłowo upośledzonych
Interwencja	retygabina jako terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia w III rzucie leczenia (gdzie doszło do niepowodzenia leczenia - braku skuteczności lub złej tolerancji co najmniej jednego dotychczas stosowanego leku w padaczce lekoopornej)	<ul style="list-style-type: none"> - porównywania z innymi komparatorami od tych uwzględnionych w analizie, - stosowanie w monoterapii, 	Brak uwag
Komparatory	kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo (czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie; aktywne placebo), wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, topiramat, tiagabina, okskarbazepina, lewetiracetam i lakozamid , jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u pacjentów u których co najmniej jeden dotychczas stosowany lek w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - redukcja częstotliwości napadów padaczkowych, oceniana jako mediana procentowej zmiany miesięcznej częstotliwości napadów padaczkowych częściowych w odniesieniu do stanu początkowego (wraz z podaniem zakresu obserwowanych wartości) i średniej procentowej zmiany miesięcznej częstotliwości napadów padaczkowych częściowych w odniesieniu do stanu początkowego (wraz z podaniem odchylenia standardowego), - odpowiedź na leczenie, czyli procent pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję w miesięcznej częstotliwości napadów padaczkowych w odniesieniu do stanu początkowego, - procent pacjentów bez napadów padaczkowych, - średnia liczba dni bez napadów padaczkowych, - ryzyko nagłego zgonu z powodu padaczki (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>; SUDEP) - profil bezpieczeństwa 	Ocena pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych	Brak uwag
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania	-	Zawężenie kryteriów włączenia badań o niższej wiarygodności jedynie dla oceny bezpieczeństwa, a nie także skuteczności stosowania leczenia, mogło prowadzić do wykluczenia badań

	rozpatrywanego schematu leczenia		np. obserwacyjnych, na podstawie których można byłoby wnioskować o skuteczności praktycznej stosowanej terapii.
Inne kryteria	- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim - ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych - co najmniej 2 punkty w skali <i>Jadad</i>	-	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy – retygabina vs aktywne placebo

Wobec braku badań klinicznych nad zastosowaniem w rozpatrywanej populacji retygabiny vs aktywny komparator, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 3 podwójnie zaślepienie RCT porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo w populacji lekoopornych (niereagujących na od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych) pacjentów chorych na padaczkę o napadach częściowych, przy czym średnia długość trwania choroby wynosiła od ok. 20 do 23 lat (SD nie większe niż 13).

Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania retygabiny z aktywnym placebo w różnych dawkach:

- badanie 205 (Porter 2007): retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę,
- badanie 302 (Brodie 2010): retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę,
- badanie 301 (French 2011): retygabina 1200 mg/dobę.

Wszystkie w/w badania były **badaniami rejestracyjnymi**. Jako pierwsze zostało przeprowadzone badanie 205. Po konsultacjach na jego temat z agencjami rejestracyjnymi, zgodnie z ich wskazówkami, aplikant przeprowadził dwa dodatkowe badania – 301 oraz 302 – mające na celu potwierdzenie wniosków wypływających z badania 205. W związku z tym wszystkie 3 badania mają podobną konstrukcję metodologiczną w zakresie populacji, interwencji, komparatorów, definicji punktów końcowych czy schematu badania – patrz tabela poniżej. Różnice występują w przypadku przyjętych pierwszorzędowych punktów końcowych – w badaniu 205 jest nim mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, natomiast w badaniach 301 oraz 302 – odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni. Jednakże w badaniu 205 zdecydowano o przeprowadzeniu kalkulacji nie w oparciu o pierwszorzędowy, ale drugorzędowy punkt końcowy – odsetek odpowiedzi zdefiniowany tak samo jak w badaniach 301 oraz 302. W **badaniu 205** przeprowadzono ponadto **liczne szacowania post-hoc** (szczegółowo przedstawia tabela poniżej) **odślepione dla badaczy**, z zastosowaniem tych samych metod statystycznych jak w badaniach przeprowadzonych później, w celu umożliwienia jednorodnej interpretacji wyników.

Wszystkie badania obejmowały:

- fazę wstępną (w której pacjenci przyjmowali swoją standardową terapię składającą się z od 1 do 2 lub 3 leków przeciwpadaczkowych i w której dokonywano oceny wyjściowej częstości napadów padaczkowych; trwała 8 tygodni w każdym badaniu),
- fazę wymuszonego zwiększania dawki – titracji (w której dawkę leku systematycznie zwiększano, aż do osiągnięcia dawki docelowej, w badaniu 205 oraz w badaniu 301 dopuszczano redukcję dawki w przypadku nietolerancji leczenia; w badaniu 205 trwała 8 tygodni, w badaniu 301 – 6 tygodni, w badaniu 302 – 4 tygodnie) oraz
- fazę podtrzymującą (w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku, w badaniu 205 trwała 8 tygodni, w badaniu 301 oraz 302 – 12 tygodni).

Kwalifikacja do badania oraz randomizacja następowały po zakończeniu fazy wstępnej (pacjenci musieli w jej czasie wykazać przynajmniej 4 napady padaczkowe częściowe na miesiąc (w badaniu 302 – na 21 dni) i nie mieć przerwy między kolejnymi napadami dłuższej niż 30 dni, pozostając na od 1 do 2 lekach przeciwpadaczkowych w badaniu 205 i od 1 do 3 w badaniach 301 oraz 302. Faza titracji oraz faza podtrzymująca składały się na czas leczenia podwójnie zaślepionego. Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań znajduje się w tabeli poniżej. W każdym z badań wyniki analizowano osobno dla dwóch faz leczenia w zależności od wymagań agencji rejestracyjnych:

- populacji ITT (FDA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; **wyniki podano dla całego okresu podwójnie zaślepionego, którego też dotyczą dane na temat bezpieczeństwa terapii.**
- populacji ITT (EMA) - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej; **wyniki podano dla fazy podtrzymującej.**

Zasadność oceny skuteczności retygabiny przy zastosowaniu populacji ITT wg EMA może być dyskusyjna. Wyklucza bowiem tę część pacjentów, którzy 'nie doszli' do fazy podtrzymania z powodu braku skuteczności leku lub złej jego tolerancji, zatem istnieje ryzyko zawyżenia wyników na korzyść grupy stosującej retygabinę. Pewnym argumentem za przyjęciem takiej analizy może być natomiast fakt, że w fazie titracji

badania pacjenci musieli ściśle przestrzegać jego schematu i byli niejako zmuszani do przyjmowania zadanych dawek leku o ile tylko mogli, a okres titracji był ściśle określony (w dwóch badaniach – 205 oraz 301 – możliwe było niewielkie modyfikowanie dawki w określonym przedziale czasowym). Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy dochodzenie pacjenta do dawki optymalnej jest nie tak usystematyzowane i może trwać przez inny okres czasu, zazwyczaj dłużej, niż w badaniu. Zatem przyjęcie analizy ITT EMA umożliwia redukcję czynników zakłócających wynikających z przymusowej fazy titracji.

Z drugiej jednak strony, efekty stosowania każdej terapii ujawniają się począwszy od pierwszego jej zastosowania – na skuteczność retygabiny w fazie podtrzymania wpływ miało podawanie jej w fazie titracji. Zatem w opinii analityków AOTM, analiza FDA zapewnia najszerszy pogląd na skuteczność kliniczną retygabiny, przy czym dla celów pełnej interpretacji wyników zasadne jest także analizowanie wyników skuteczności leku w populacji ITT wg EMA, m.in. w celu zbadania efektów ciągłych ustalonej terapii – np. czasu trwania danego efektu.

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących zastosowania retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo.

RETYGABINA vs aktywne placebo						
Ref.	Opis badania	Populacja – padaczka lekooporna (napady częściowe proste lub złożone, wtórnie uogólnione lub nie)	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe (PK)	Okres leczenia i obserwacji – zawsze 8 tygodni obserwacji w fazie wstępnej	Jadad
Badanie 205 Porter 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	N=399 w całej fazie zaślepionej N=303 w fazie podtrzymania Wiek: 16-70 lat ≥4 napadów padaczkowych w okresie 30 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 30 dni (w czasie fazy wstępnej) 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych	N=399 w całej fazie zaślepionej: -Retygabina: - 600 mg/dobę, n=99 - 900 mg/dobę, n=95 -1200 mg/dobę, n=106 - Aktywne placebo, n=96 N=303 w fazie podtrzymania: Retygabina: - 600 mg/dobę, n=83 - 900 mg/dobę, n=74 -1200 mg/dobę, n=68 - Aktywne placebo, n=78 (w 3xdziennie/8h, w równo podzielonych dawkach) Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 tygodniach, przyjmujący 900 mg/dobę po 4 tygodniach, a przyjmujący 1200 mg/dobę po 6 tygodniach. Dwukrotna możliwość redukcji dawki o 100 mg między 6 a 8 tygodniem fazy podwójnie zamaskowanej.	Mediana i średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni vs ocena wyjściowa – I PK w badaniu 205 Odsetek odpowiedzi , czyli proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej dla retygabiny vs aktywne placebo – I PK w badaniu 301 i 302 (dla dawki 900mg retygabiny vs aktywne placebo) wg EMA Zmiana łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do całej fazy podwójnie zaślepionej dla retygabiny vs aktywne placebo – I PK w badaniu 301 i 302 (dla dawki 900mg retygabiny vs aktywne placebo) wg FDA Odsetek pacjentów , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów. Proporcja pacjentów , u których nie występują napady padaczkowe Procent czasu trwania leczenia (dni) ,	16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej: - 8 tygodni titracji - 8 tygodni fazy podtrzymującej	4
		N=539 w całej fazie zaślepionej N=471 w fazie podtrzymania	N=539 w całej fazie zaślepionej: - Retygabina: - 600 mg/dobę, n=181 - 900 mg/dobę, n=178 - Aktywne placebo, n=179	Odsetek pacjentów , u których doszło do redukcji napadów padaczkowych w zakresie: 0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%, nie nastąpiły zmiany lub wzrosła częstość napadów. Proporcja pacjentów , u których nie występują napady padaczkowe Procent czasu trwania leczenia (dni) ,	16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej: - 4 tygodnie titracji - 12 tygodni fazy podtrzymującej + raz 4 tygodnie fazy	5

Badanie 301 French 2011	<p>Wiek: 18-75 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p>1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>N=471 w fazie podtrzymania:</p> <p>- Retygabina:</p> <p>- 600 mg/dobę, n=158 - 900 mg/dobę, n=149</p> <p>- Aktywne placebo, n=164</p> <p>(w 3xdziennie/8h, w równo podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 600 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 2 tygodniach, przyjmujący 900 mg/dobę po 4 tygodniach. Brak możliwości redukcji dawki.</p>	<p>w którym napady padaczkowe nie wystąpiły</p> <p><u>Badanie 205 i 301: Poprawa stanu klinicznego</u> oceniana przez lekarzy w oparciu o 7 stopniową skalę po zakończeniu fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, w porównaniu do stanu pacjentów sprzed rozpoczęcia leczenia.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>w badaniu 205 następujące PK:</p> <p>- mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni</p> <p>- odsetek odpowiedzi</p> <p>- proporcja pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie fazy podtrzymania</p> <p>- procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły w czasie trwania fazy podtrzymania</p> <p>zostały ocenione post-hoc</p>	<p>przejściowej dla pacjentów zdecydowanych na kontynuację badania otwartego</p>	5
	<p>N=306 w całej fazie zaślepionej</p> <p>N=256 w fazie podtrzymania</p> <p>Wiek: 18-75 lat</p> <p>≥4 napadów padaczkowych w okresie 28 dni i okres bez napadów nie dłuższy niż 21 dni (w czasie fazy wstępnej)</p> <p>1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych</p>	<p>N=306 w całej fazie zaślepionej:</p> <p>- Retygabina 1200 mg/dobę, n=153 - Aktywne placebo, n=152</p> <p>N=256 w fazie podtrzymania:</p> <p>- Retygabina 1200 mg/dobę, n=119 - Aktywne placebo, n=137</p> <p>(w 3xdziennie/8h, w równo podzielonych dawkach)</p> <p>Początkowa dawka dla wszystkich pacjentów wynosiła 300 mg/dobę i zwiększano ją o 150 mg/tydzień. Pacjenci przyjmujący 1200 mg/dobę osiągnęli swoją docelową dawkę po 6 tygodniach.</p> <p>U pacjentów nietolerujących zadanej dawki leku, zredukowano ją do 1050 mg/dobę na początku 7 tygodnia fazy podwójnie zamaskowanej.</p>	<p>18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej: - 6 tygodni titracji - 12 tygodni fazy podtrzymującej</p>		

Kryteria włączenia i wykluczenia były podobnie zdefiniowane między badaniami:

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia

- badanie 205:

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> - kobiety i mężczyźni w wieku 16-70 lat, - niewystarczająco kontrolowane częściowe napady padaczkowe odogniskowe (proste częściowe z komponentą motoryczną lub częściowe złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego według ILAE), - doświadczenie co najmniej 4 napadów częściowych odogniskowych miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej, okres bez napadów nie dłuższy niż 30 dni, - stosowanie 1 lub 2 leków w ustalonej dawce spośród: kwas walproinowy, karbamazepina, 	<ul style="list-style-type: none"> - u kobiet: ciąża, laktacja lub brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji, - uleczone przyczyny napadów padaczkowych, - przebycie poważnej choroby w czasie ostatnich 2 lat, - w historii choroby: pseudonapady, napady psychogeniczne lub stan padaczkowy w okresie 30 dni przed badaniem, - nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku, - klinicznie istotne anomalie w parametrach fizykalnych, laboratoryjnych lub elektrokardiograficznych,

Padaczka lekooporna (III rzut)

fenytoina, topiramata, lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, benzodiazepiny lub barbiturany, - stosowanie stymulatorów nerwu błędnego było dozwolone, jeśli parametry stymulacji były utrzymywane na stałym poziomie w trakcie badania (traktowany jako jeden dodatkowy lek), - pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu.	- IQ ≤ 65, - stosowanie eksperymentalnego leku w czasie ostatnich 30 dni przed badaniem, - zaburzenia pola widzenia (badano pacjentów stosujących wigabatrynę w ostatnich 3 miesiącach), - stosowanie wigabatryny, tiagabiny, felbamatu lub innych niezarejestrowanych leków przeciwpadaczkowych lub innych leków, które mogą wpłynąć na metabolizm leków przeciwpadaczkowych.
--	---

- badanie 301:

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- pacjenci w wieku 18-75 lat z diagnozą padaczki odogniskowej, która była oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych, - doświadczenie co najmniej 4 kwalifikujących napadów padaczkowych w ciągu 28 dni, przy czym czas wolny od napadów nie mógł przekraczać 21 dni w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej, - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym, - podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu.	- postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego, - lezje lub encefalopatia, klirens kreatyniny < 50 ml/minutę, - interwał QT (Bazzett'a) > 430 ms dla mężczyzn i > 450 ms dla kobiet, - pierwotna padaczka uogólniona, stan padaczkowy lub skupiska napadów w czasie ostatnich 12 miesięcy, - pseudonapady, stosowanie wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy.

- badanie 302:

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- pacjenci w wieku 18-75 lat z diagnozą padaczki odogniskowej (proste lub złożone napady częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez niego, zgodnie z klasyfikacją ILAE), która była oporna na leczenie, pomimo przyjmowania stabilnych dawek od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych, - doświadczenie co najmniej 4 kwalifikujących napadów padaczkowych w ciągu 28 dni, przy czym czas wolny od napadów nie mógł przekraczać 21 dni w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej, - padaczka zdiagnozowana co najmniej 2 lata wcześniej, objawiająca się napadami częściowymi, pomimo stosowania w przeszłości co najmniej 2 leków przeciwpadaczkowych osobno lub razem we właściwej dawce i przez wystarczająco długi okres czasu w opinii badacza, - podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu.	- stan medyczny lub psychiczny, który w opinii badacza mógłby mieć wpływ na zdrowie pacjenta biorącego udział w badaniu, - klinicznie istotne anomalie w parametrach fizykalnych, funkcji życiowych, EKG lub parametrach laboratoryjnych, - zaburzenia funkcjonowania nerek oceniane jako klirens kreatyniny < 50 ml/minutę, - interwał QT (Bazzett'a) > 430 ms dla mężczyzn i > 450 ms dla kobiet, - nadużywanie alkoholu lub leków w czasie ostatniego roku, - postępująca choroba ośrodkowego układu nerwowego OUN (toczeń OUN, nowotwór, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera), lezje lub encefalopatia, - nowotwór złośliwy w czasie ostatnich 2 lat z wykluczeniem raka podstawnkomórkowego, - ciąża lub karmienie piersią, - udział w próbie klinicznej w czasie 2 miesięcy przed pierwszą wizytą kontrolną, - wcześniejsze stosowanie retygabiny w badaniu klinicznym, - zaburzenia pola widzenia związane ze stosowaniem wigabatryny lub felbamatu w czasie ostatnich 6 miesięcy, - historia pseudonapadów, zdarzenia nieepileptyczne lub inny typ napadów psychogenicznych, który mógłby być pomyłony z właściwymi napadami padaczkowymi, - pierwotne napady uogólnione, - zgrupowanie lub mnogość napadów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, jeśli nie można było oddzielić od siebie pojedynczych napadów, - stan padaczkowy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - jakiegokolwiek czynniki mogące zakłócić prawidłowe stosowanie się do zaleceń w badaniu i raportowanie działań niepożądanych, - brak możliwości ukończenia badania w opinii badacza.

3.3.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy – retygabina vs aktywne komparatory w porównaniach pośrednich

Przeszukiwanie pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących pośredniego porównania retygabiny względem wybranych komparatorów – substancji z grupy 'Epi-lo' oraz lakozamidu – z wykorzystaniem aktywnego placebo jako wspólnego komparatora przeprowadzone przez wnioskodawcę wykazało szereg badań klinicznych. Wszystkie były badaniami typu *superiority*.

Wszystkie włączone badania były randomizowane, zazwyczaj w układzie równoległym. Cechą wspólną badań był układ podobny do badań nad retygabiną – obejmowały fazę wstępną, w której pacjent był oceniany pod kątem napadów padaczkowych, fazy titracji i fazy podtrzymania (razem określanych jako faza podwójnie zaślepiona). Pacjenci stosowali równocześnie z interwencjami ocenianymi zazwyczaj inne leki przeciwpadaczkowe jako terapię podstawową (do 3). Wiek pacjentów uczestniczących w uwzględnionych badaniach był dość zróżnicowany i czasem odmienny od wieku populacji, dla której lek zarejestrowano (18 lat lub więcej). W skali *Jadad* badania uzyskiwały od 3 do 5 punktów, przeprowadzono analizy ITT, mITT lub PPA.

Pomimo pewnych ograniczeń (patrz poniżej), wiarygodność wyników porównań wnioskodawca ocenił jako średnią, ze względu na dużą ilość badań włączonych do analizy, niwelujących nieco ograniczenia oraz ocenę tych badań w skali *Jadad*, a także ich metodologii w skali GRADE. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych badań włączonych przez wnioskodawcę służących pośredniemu porównaniu retygabiny względem wybranych komparatorów – substancji z grupy 'Epi-lo' oraz lakozamidu – z wykorzystaniem aktywnego placebo jako wspólnego komparatora zawarte są w AW.

3.3.1.5. Ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia swojej analizy:

1. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego retygabiny z wybranymi, aktywnymi komparatorami: lewetiracetamem, topiramatem, okskarbazepiną, tiagabiną, gabapentyną, wigabatryną, lakozamidem i lamotryginą.
2. Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego jedynie w przypadku lewetiracetamu, lakozamidu i topiramatu oraz brak możliwości porównania pośredniego z pozostałymi aktywnymi komparatorami: okskarbazepiną, tiagabiną, gabapentyną, wigabatryną i lamotryginą, ze względu na zbyt duże różnice w metodyce i sposobie przeprowadzenia uwzględnionych badań klinicznych.
3. Ocenę skuteczności oparto o wyniki zawarte w dziennikach napadów padaczkowych prowadzonych przez samych pacjentów, co mogło generować pewne błędy, szczególnie jeśli byli oni zobowiązani do rozróżniania rodzajów napadów padaczkowych, jednak z uwagi na fakt, że wszystkie badania były podwójnie zamaskowane, ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych.
4. Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa możliwa była jedynie dla kilku parametrów: odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z redukcją częstości napadów padaczkowych lub odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych; są to jednak podstawowe parametry oceniane w badaniach, dotyczących terapii padaczki.
5. Nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej testowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami analizowanych punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone w formie mediany lub przyjęto odmienne zakresy grupujące pacjentów w zależności od uzyskanych wyników leczenia np. odsetek odpowiedzi na leczenie w zakresie >50%, ≥50% >49%, skale 5-, 6- lub 7-stopniowe lub nie podano dokładnych danych, które pozwoliłyby na porównanie.
6. Analizowane leki stosowane były jako terapia wspomagająca, co oznacza, że w każdej grupie chorych, nawet w tym samym badaniu, pacjenci leczeni byli nieco odmiennymi schematami terapii podstawowej, co mogło wpływać zarówno na skuteczność, jak i na bezpieczeństwo stosowanej terapii łączonej, a występujące działania niepożądane nie musiały być wyłącznie wynikiem działania analizowanego leku przeciwpadaczkowego, ale również stosowanej terapii podstawowej; jest to jednak problem wszystkich badań, w których stosuje się terapię złożoną.
7. Chorzy przyjmowali różną liczbę leków w ramach terapii podstawowej (1-3), co mogło wpływać na metabolizm leku podawanego jako terapia wspomagająca, ponieważ wiele leków stosowanych w terapii padaczki wpływa na aktywność enzymów wątrobowych np. powszechnie stosowany kwas walproinowy silnie

hamuje enzymy wątrobowe, co może wymagać stosowania niższych dawek analizowanych leków podawanych z tym preparatem, jak i leków terapii podstawowej. Ponadto, stosowanie różnej liczby leków przeciwpadaczkowych może sugerować, że pacjenci leczeni wcześniej większą liczbą leków przeciwpadaczkowych mogą stanowić populację ze schorzeniem trudniejszym w leczeniu; należy jednak podkreślić, iż populacja pacjentów z padaczką lekooporną zawsze jest heterogenna pod względem zarówno ilości wcześniej stosowanych terapii, jak również rodzaju przyjmowanej terapii standardowej.

8. Występujące działania niepożądane były różnie definiowane co oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie opisywane. Ponadto, działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) lub World Health Organization, uwzględniano również prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością ≥ 5 , $\geq 10\%$ lub $\geq 20\%$ w badaniach, jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii.

9. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Inne ograniczenia analizy wnioskodawcy – badania retygabina vs aktywne placebo a wnioskowana populacja docelowa

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym wskazał retygabinę jako terapię wspomagającą (tzw. terapia *add-on*) leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Natomiast wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Trobalt brzmi: „Trobalt jest wskazany jako lek wspomagający leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej z padaczką”. Zauważyć przy tym należy, że zarówno analiza kliniczna wnioskodawcy w zakresie badań nad retygabiną, jak i ocena kliniczna dokonana w ramach procedury rejestracyjnej produktu leczniczego Trobalt oparte były na tych samych trzech badaniach typu RCT oceniających zastosowanie retygabiny vs aktywne placebo – badaniach 205, 301 oraz 302.

Widać zatem, że wnioskodawca zawęził populację docelową w stosunku do populacji chorych, na którą lek ma zarejestrowane wskazanie, przy czym precyzyjnie wskazał linię leczenia – trzecią, czyli gdy pacjent nie reagował lub nie tolerował dwóch wcześniejszych linii leczenia.

Wobec powyższego analitycy AOTM podjęli próbę oceny, czy wyniki wskazanych 3 badań klinicznych są adekwatne dla wnioskowanej populacji docelowej – jaką część stanowiła taka populacja w całej populacji poddanej ocenie w przedmiotowych badaniach.

Analizując publikacje przedstawiające wyniki badań 205, 301 oraz 302 wiadomo, że średni wiek chorych kształtował się na poziomie trzydziestu kilku lat (odchylenie standardowe rzędu kilkunastu lat), średnia długość trwania choroby wynosiła od ok. 20 do 23 lat (SD nie większe niż 13) i w czasie trwania badania pacjenci przyjmowali równocześnie z retygabiną lub placebo od 1 do maksymalnie 3 innych leków przeciwpadaczkowych. Publikacje podają przy tym, ilu w ujęciu procentowym pacjentów stosowało dany lek przeciwpadaczkowy. W publikacji badania 301 podana jest ponadto informacja, że w ślad za definicją ILAE z 2010 roku (ang. *International League Against Epilepsy*) lekooporność określono jako ciągłe pojawianie się częściowych napadów padaczkowych pomimo leczenia przynajmniej dwoma zarejestrowanymi lekami przeciwpadaczkowymi w monoterapii lub w terapii skojarzonej, podawanymi w odpowiednich dawkach przez odpowiedni czas do udokumentowania niepowodzenia leczenia. Wiadomo w związku z tym, że pacjenci, skoro zostali włączeni do badań, mieli niewłaściwie kontrolowaną padaczkę przy zastosowaniu leków równocześnie stosowanych z lekiem badanym lub placebo, zatem oceniane w badaniu terapii (retygabina lub placebo plus leki stosowane równocześnie) stanowiły przynajmniej II linię leczenia. Trudno natomiast wnioskować na podstawie publikacji o rzeczywistej ilości wcześniejszych terapii/linii leczenia przebytych przez włączonych do badań pacjentów oraz odsetka osób przyjmujących poszczególne linie leczenia – II, III itd. Na podstawie średniej długości trwania choroby – ok. 20-23 lata – można przypuszczać, że chorzy w badaniach byli leczeni dłuższy czas przed jego rozpoczęciem (tym bardziej, że przyjmowali już przynajmniej jedną linię leczenia), jednakże wiadomym jest fakt, że czas trwania choroby nie jest równoznaczny z czasem trwania jej leczenia.

Autorzy raportu HTA *Craig 2011*, którzy oceniali zastosowanie retygabiny we wnioskowanej przez producenta populacji chorych opornych lub bardzo opornych na dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe, mieli podobne uwagi co do możliwości zastosowania wyników badań 205, 301 oraz 302 w takiej populacji, jak analitycy AOTM we wnioskowanej w Polsce populacji chorych leczonych w III linii

terapii. W związku z tym zwrócili się o dodatkowe dane do producenta, przy czym producent nie był w stanie udzielić odpowiedzi, ile leków przeciwpadaczkowych w populacji badanej zawiodło jako monoterapia, ile jako terapia wspomagająca oraz ilu pacjentów doświadczyło niepowodzenia leczenia na jakich lekach przeciwpadaczkowych wskazanych przez producenta jako komparatory. Producent przedstawił natomiast szczegółowe informacje, w podziale na konkretne badania, dawki retygabiny i placebo, na temat średniej liczby lat trwania choroby, średniej częstości napadów padaczkowych na 28 dni oraz liczby równocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Z danych tych wynika, że do badania 205 włączono bardzo mało pacjentów stosujących trzy inne leki przeciwpadaczkowe i żaden pacjent w badaniach nie stosował równocześnie więcej niż 3 leki przeciwpadaczkowe. Ogółem, 75% pacjentów we wszystkich badaniach przyjmowało dwa lub więcej leków przeciwpadaczkowych wyjściowo (55% - dwa leki, 21% - trzy leki), co również znaczy, że znaczący odsetek osób (24%) przyjmował tylko jeden lek. Potwierdza to zatem wniosek wysunięty z analizy publikacji, że populację analizowaną w badaniach stanowią pacjenci oporni na leczenie przynajmniej jednym lekiem przeciwpadaczkowym, zatem w badaniach stosowano przynajmniej II linię leczenia.

Aby dalej zbadać naturę oporności na leczenie pacjentów włączonych do analizowanych badań, autorzy raportu *Craig 2011* zwrócili się do producenta z prośbą o dalsze dane wskazujące, jakie leki przeciwpadaczkowe zawiodły przed wejściem pacjentów do badań.

Z przekazanych danych nie można było rozróżnić, jaka była proporcja pacjentów, którzy wcześniej stosowali i u których zwiodło leczenie danym lekiem oraz jaka była proporcja osób nadal biorących dany lek jako lek równocześnie stosowany z retygabiną lub placebo. Ogólnie wiadomo, że 70% pacjentów wcześniej stosowało karbamazepinę. Znaczące też jest, że wśród komparatorów wskazanych w AW, przed wejściem do badania pacjenci przyjmujący retygabinę we wszystkich dawkach łącznie często stosowali lamotryginę (41,6%), topiramát (33,9%), lewetiracetam (23,2%) i mniej gabapentynę (17,0%) oraz okskarbazepinę (16,5%), a najmniej tiagabinę (1,6%) oraz lakozamid (1,7%). Zatem prawdopodobne jest, że zamiennie z retygabiną u pacjentów uczestniczących w badaniu mogły lub mogą być stosowane w leczeniu padaczki lekoopornej te substancje, które wcześniej nie były stosowane w kolejności odwrotnej niż zaprezentowana powyżej – najpierw tiagabina, następnie lakozamid, okskarbazepina, gabapentyna, lewetiracetam, topiramát i lamotrygina.

Nadal jednak nie wiadomo na podstawie dostępnych źródeł, jaki był odsetek pacjentów przyjmujących w badaniu III linię leczenia (i powyżej). Trudno zatem wskazać jednoznacznie, czy wyniki badań 205, 301 oraz 302 w całości można potraktować jako adekwatne dla wnioskowanej w AW populacji chorych. Widoczne jest, że populacja badana w rozważanych badaniach klinicznych była 'szersza' niż populacja wskazana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym. Jak wynika z AW wnioskodawca zdecydował się na zawężenie populacji docelowej ze względów ekonomicznych (retygabina miałaby być finansowana ze środków publicznych na późniejszym etapie leczenia ze względu na jej niższą użyteczność kosztową w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w padaczce lekoopornej, a nie ze względu na to, że wykazuje lepszą skuteczność w cięższych przypadkach lekooporności).

Inne ograniczenia analizy wnioskodawcy – porównania pośrednie retygabina vs aktywne komparatory poprzez aktywne placebo

Wobec braku pierwotnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio retygabinę i wskazane w AW aktywne komparatory, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich badań nad retygabiną oraz aktywnymi komparatorami poprzez aktywne placebo jako wspólny komparator. Zauważyć należy, że porównania pośrednie odznaczają się o wiele niższą wiarygodnością od badań bezpośrednich (np. ryzyko doboru niejednorodnych populacji w zestawianych badaniach, prowadzenie badań w innych warunkach). Zauważyć przy tym należy, że znaczna część komparatorów to substancje od wielu lat obecne na rynku, a więc zarejestrowane wiele lat temu (np. w latach 1980-tych lub 1990-tych), gdy praktyka prowadzenia badań klinicznych różniła się od tej, która wymagana jest obecnie. Aby porównać skuteczność i bezpieczeństwo retygabiny z wybranymi komparatorami, konieczne było podjęcie chociażby próby przeprowadzenia porównania pośredniego, jednak do interpretacji tych porównań należy podchodzić z ostrożnością.

3.3.1.6. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są skrótowo ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie stwierdzone przez wnioskodawcę:

1. Wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie badania kliniczne były randomizowane oraz podwójnie zamaskowane, jednak w przypadku części z nich brakuje opisu zastosowanej metody randomizacji.

2. Wiek pacjentów uczestniczących w uwzględnionych badaniach był zróżnicowany i czasem odmienny od wieku populacji, dla której lek zarejestrowano (18 lat lub więcej).
3. Częstość napadów padaczkowych oceniana w fazie wstępnej badania, a wskazująca na nasilenie choroby, różniła się w poszczególnych badaniach.
4. Wielkość grup pacjentów w badaniach klinicznych ma wpływ na prawdopodobieństwo wykazania statystycznie istotnych różnic, z tego względu preferowano badania przeprowadzone na dużych grupach chorych, jednak nie zawsze takie badania były dostępne.
5. W części badań klinicznych dopuszczano możliwość redukcji dawki podawanego leku, jeśli pacjent ją źle tolerował.
6. Pacjenci różnili się liczbą stosowanych leków w ramach terapii podstawowej, nawet w tym samym badaniu chorzy byli leczeni odmiennymi schematami, co mogło wpływać zarówno na skuteczność, a przede wszystkim na bezpieczeństwo analizowanych leków wspomagających.
7. Populacje pacjentów, dla których analizowano wyniki badań, również były różne (ITT, mITT lub PPA) oraz odmiennie definiowane.
8. Odmienny czas trwania fazy wstępnej badania, podwójnie zamaskowanej oraz zwiększania dawki leku, a także fazy podtrzymującej podawanie leku w różnych badaniach.
9. Różny układ badań: równoległy w większości badań, naprzemienny w jednym badaniu.
10. Badania prowadzono na innych populacjach: lewetiracetam vs aktywne placebo - Chińczycy; nie ma jednak dowodów na to, że populacja Azjatów odpowiada inaczej na leczenie padaczki niż pacjenci rasy białej.
11. Badania różniły się punktacją w skali *Jadad*, oceniającą wiarygodność badań klinicznych.
12. W jednym badaniu okres obserwacji w fazie wstępnej był retrospektywny.
13. W odniesieniu do porównywanego punktu końcowego dotyczącego skuteczności klinicznej – odsetka odpowiedzi, ze względu na drobne różnice w definicjach, konieczne było przeliczenie danych z całej fazy podwójnie zamaskowanej w kilku badaniach, na 28-dniowe okresy jak w badaniu 205, co wpłynęło w pewnym stopniu na wiarygodność uzyskanych wyników.
14. W analizie profilu bezpieczeństwa działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) czy World Health Organization, ponadto w badaniach referencyjnych podawano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ oraz $\geq 20\%$, jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzono została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii.
15. Wszystkie uwzględnione w analizie badania kliniczne porównywały retygabinę oraz poszczególne aktywne komparatory z aktywnym placebo (rozumianym jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie), były zatem badaniami typu *superiority*.

Autorzy AW rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

Ograniczenia analityków AOTM:

Jak widać powyżej, w sformułowanych przez siebie ograniczeniach wnioskodawca odniósł się przede wszystkim do różnic występujących między badaniami oceniającymi porównywane interwencje. Poniżej przedstawiono najistotniejsze ograniczenia badań dotyczących zastosowania retygabiny wg analityków AOTM:

- stosunkowo krótki czas trwania podwójnie zaślepionej fazy badań 205, 301 oraz 302 biorąc pod uwagę przewlekły charakter rozpatrywanego schorzenia – od 4 do 4,5 miesiąca. Jest to dość typowe dla badań nad lekami przeciwpadaczkowymi, jednakże utrudnia wyciąganie wniosków na temat długoterminowego stosowania leku w warunkach kontrolowanych aktywnym placebo i z zastosowaniem podwójnego zaślepienia zarówno w odniesieniu do skuteczności (np. jaki jest czas utrzymywania się korzystnego efektu), jak i bezpieczeństwa (np. możliwość rozwinięcia się efektów ubocznych terapii odłożonych w czasie szczególnie w sytuacji, gdy rozpatrywana substancja jest nowa i ma unikalny mechanizm działania w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych).
- długoterminowe badania nad zastosowaniem retygabiny – badania OLE – trwające od 12 do ok. 32 miesięcy (na czas opracowywania niniejszego raportu) nie były kontrolowane aktywnym placebo – pacjenci, którzy ukończyli RCT 205, 301 oraz 302 mogli uczestniczyć w fazie otwartej badań OLE, w której otrzymywali ustaloną wcześniej dawkę retygabiny lub, jeśli byli pacjentami z grupy placebo, mieli przeprowadzaną titrację do ustalenia optymalnej dla siebie dawki retygabiny. Na podstawie wyników tych badań można m.in. wnioskować, jaki odsetek pacjentów utrzymywał określoną dawkę retygabiny na

przestrzeni badanego czasu, jednak nie można tego odnieść do innej terapii. Ponadto, przedmiotowe badania nie były opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji, a wyniki na ich temat w niniejszym raporcie pochodzą m.in. z innego raportu HTA *Craig 2011*, przy czym autorzy raportu *Craig 2011*, aby je uzyskać, zwrócili się z prośbą do wnioskodawcy. Autorzy AW przedstawili wyniki badań OLE, ale w większości w oparciu o abstrakty, zatem dane o mniejszej wiarygodności niż publikacje pełnotekstowe. Brak jest z tego względu również informacji o metodologii badań.

- w RCT 205, 301 oraz 302 w fazie titracji pacjenci musieli ściśle przestrzegać schematu dochodzenia do dawek retygabiny dla nich zadanych, a okres tej fazy był również ściśle określony (w dwóch badaniach – 205 oraz 301 – możliwe było niewielkie modyfikowanie dawki w określonym przedziale czasowym). Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy dochodzenie pacjenta do dawki optymalnej jest nie tak usystematyzowane i może trwać przez inny okres czasu, zazwyczaj dłużej, niż w przedmiotowych badaniach. Jak wskazują ich wyniki, większość zdarzeń niepożądanych występowała w nich właśnie w fazie titracji, co miało również przełożenie na liczbę pacjentów rezygnujących z dalszego udziału w leczeniu w fazie podtrzymania. Zatem prawdopodobne jest, że ze względów bezpieczeństwa w normalnych, bardziej elastycznych warunkach praktyki klinicznej więcej pacjentów dochodzi do optymalnej dla siebie dawki retygabiny. Sztywny schemat titracji w badaniach 205, 301 oraz 302 był jednak konieczny, aby ujednolicić ich metodologię i umożliwić bardziej jednoznaczną interpretację wyników.

- pacjenci w badaniach 205, 301 oraz 302 randomizowani byli do określonych dawek retygabiny, rozpoczynając terapię od 300mg leku i kolejno zwiększając o 150mg do osiągnięcia dawki zadanej zgodnie z randomizacją. Można przypuszczać zatem, że część pacjentów mimo że dobrze odpowiadała na mniejszą dawkę leku, musiała ją zwiększać do osiągnięcia dawki zrandomizowanej i na odwrót – część pacjentów mogła odpowiedzieć dopiero na większą dawkę retygabiny, ale musiała pozostać na mniejszej zrandomizowanej, przy czym mogło to mieć też przełożenie na bezpieczeństwo terapii (raportowane zwiększenie ilości i/lub nasilenia zdarzeń niepożądanych w pierwszym przypadku i zmniejszenie w drugim). Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy pacjent nie jest 'przymuszany' do przyjmowania ściśle określonej z góry dawki leku, ale przyjmuje taką, jaka jest dla niego skuteczna i ma jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa. W odniesieniu do wpływu efektu niedostosowania zrandomizowanej dawki do rzeczywistych potrzeb i możliwości pacjenta w analizowanych badaniach, był on najprawdopodobniej rozłożony równomiernie między grupami – badania były podwójnie zaślepione, a w poszczególnych grupach była bardzo zbliżona liczba pacjentów, gdy rozpatruje się całą fazę podwójnie zaślepioną (prawie 1:1).

- badanie 205 różniło się w pewnym stopniu od badań 301 oraz 302 w zakresie metodyki jego prowadzenia i ze względu na konieczność zestawienia jego wyników z badaniami 301 oraz 302, w badaniu tym przeprowadzono liczne szacowania post-hoc odślepione dla badaczy. Ponadto, w badaniu 205 równocześnie pacjenci mogli stosować do 2, a nie do 3 innych leków przeciwpadaczkowych, tak jak w badaniu 301 oraz 302, co może sugerować, że w badaniu 205 populacja była mniej lekooporna (szczegóły – patrz pkt 3.3.1.3.).

- badania 205, 301 oraz 302 dotyczyły szerokiej populacji osób chorych na padaczkę lekooporną – na różnych liniach leczenia (powyżej I), co utrudnia interpretację wyników w kontekście tylko wnioskowanej III linii leczenia (szczegóły – patrz pkt 3.3.1.5.).

- stosunkowo niewielki odsetek pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia we wszystkich rozpatrywanych badaniach RTC – średnia wieku kształtowała się na poziomie ok. 37 lat i odchylenie standardowe – nie więcej niż 13. Zauważyć należy, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej w rzeczywistej praktyce klinicznej są istotną i liczną grupą pacjentów.

Ponadto, Trobalt został zarejestrowany w Unii Europejskiej w rozpatrywanym wskazaniu pod koniec marca 2011 roku, nieco później – w czerwcu 2011 roku – pod inną nazwą substancji i handlową w USA (odpowiednio – ezogabina i Potiga). Biorąc pod uwagę krótką, bo około roczną obecność substancji na rynku, niewielkie jest doświadczenie na temat stosowania retygabiny w odniesieniu do jej bezpieczeństwa w normalnych warunkach praktyki klinicznej, szczególnie jeśli chodzi o zdarzenia lub działania niepożądane odłożone w czasie lub pojawiające się rzadko, a więc ujawniające się w dużych populacjach. Należy także mieć na uwadze fakt, że retygabina posiada unikalny mechanizm działania, co z jednej strony sugeruje, że nie powoduje kumulacji efektu ubocznego w przypadku stosowania innych leków przeciwpadaczkowych o innych mechanizmach działania (jeśli efekt uboczny zależy od mechanizmu działania substancji), co jest korzystne, jednak z drugiej strony jest pierwszym lekiem tego typu i o jej bezpieczeństwie nie można wnioskować na podstawie innych substancji z tej samej grupy terapeutycznej.

Ograniczenia metodologiczne analizy wnioskodawcy:

Autorzy dostarczonej analizy dość często odnosili się do wyników zaprezentowanych w abstraktach. W opinii analityków AOTM abstrakty z definicji są mniej wiarygodne od publikacji pełnotekstowych. Jakkolwiek ze względu na fakt, że w przypadku ocenianej AW w większości jej autorzy oprócz abstraktów dane czerpali z publikacji pełnotekstowych, nie jest to ograniczenie poważne.

3.3.1.7. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy AW dane z badań klinicznych przedstawili w tabelach oraz omówili w tekście. W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *relative benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności, parametru bezwzględnego – NNT lub NNH i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku.

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego punktu końcowego, wyniki dotyczące podawania leku przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) z 95% przedziałem ufności oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH).

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne włączane były do metaanalizy.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effect*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effect*. Wyniki metaanalizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (*forest plot*).

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzono łączną kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration*.

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania, posłużono się metodą porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora według Buchera.

Ogólnie, jakość syntezy ilościowej wyników w analizie wnioskodawcy uznano za zadawalającą. Pewne zastrzeżenia może budzić fakt pobieżnego potraktowania wyników badań OLE informujących o długoterminowym stosowaniu retygabiny (zostały przedstawione w głównej mierze w oparciu o abstrakty, a nie np. bardziej wiarygodny raport *Craig 2011*). Ponadto, w odniesieniu do wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania retygabiny, wprawdzie pod każdą tabelą z danymi liczbowymi znajdował się komentarz ją podsumowujący, jednak synteza ta była bardziej ilościowa niż jakościowa – nie oceniano np. jak dane zaburzenie mogło zależeć od dawki leku, na jakim etapie leczenia najczęściej rezygnacje miały miejsce. Brak było też oceny istotności klinicznej raportowanych efektów ubocznych.

3.3.2. Wyniki analizy klinicznej

3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności: retygabina vs aktywne placebo: badania 205, 301 oraz 302

Oprócz przedstawienia wyników osobno dla każdego z badań (*Porter 2007, Brodie 2010, French 2011*), wnioskodawca przeprowadził metaanalizę badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo w zależności od dawki. Wyniki prezentują tabele poniżej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe

1. Procentowa zmiana łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni – w badaniach 301 i 302 pierwszorzędowy PK wg FDA

a) Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni

Tabela 12. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Mediana (zakres), N - liczba pacjentów	Grupa kontrolna Aktywne placebo Mediana (zakres), N - liczba pacjentów	Wartość p pomiędzy grupami*
Mediana dla całej fazy podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	-23,4 (-100; 1703), N=99	-13,1 (-100; 533), N=96	0,199
		16 tygodni	Badanie 302	-27,9 (-94; 250), N=181	-15,9 (-100; 1712), N=179	0,007
8 tygodni		Badanie 205	-30,4 (-100; 1653), N=83	-22,9 (-100; 200), N=78	0,536	
12 tygodni		Badanie 302	-35,3 (-100; 253), N=158	-17,4 (-100; 1589), N=164	0,002	
Mediana dla fazy podtrzymującej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	-29,3 (-100; 298), N=95	-13,1 (-100; 533), N=96	0,043
		16 tygodni	Badanie 302	-39,9 (-100; 226), N=178	-15,9 (-100; 1712), N=179	<0,001
8 tygodni		Badanie 205	-35,8 (-100; 292), N=74	-22,9 (-100; 200), N=78	0,170	
12 tygodni		Badanie 302	-44,3 (-100; 714), N=149	-17,4 (-100; 1589), N=164	<0,001	
Mediana dla całej fazy podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	-35,2 (-100; 375), N=106	-13,1 (-100; 533), N=96	<0,001
		18 tygodni	Badanie 301	-44,3 (-100; 302), N=153	-17,5 (-90; 628), N=152	<0,001
8 tygodni		Badanie 205	-43,7 (-100; 503), N=68	-22,9 (-100; 200), N=78	0,008	
12 tygodni		Badanie 301	-54,5 (-100; 660), N=119	-18,9 (-100; 1382), N=137	<0,001	
Mediana dla fazy podtrzymującej						

*wartości p podane w publikacji; drobne różnice między wartościami p podanymi w różnych publikacjach źródłowych wynikają z innych metod obliczeniowych.

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można wnioskować, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** w zakresie redukcji mediany procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni **dla całej fazy podwójnie zaślepionej dla dawek: 900 mg i 1200mg** we wszystkich badaniach, w których te dawki były podawane, przy czym zazwyczaj lepsze wyniki dawała dawka 1200 mg (różnica rzędu kilku punktów, a $p < 0,001$ w obu badaniach, natomiast dla dawki 900mg wartość p w badaniu o mniejszej liczbie pacjentów prawie na granicy istotności statystycznej – $p = 0,043$, dopiero w badaniu o wyższej liczbie osób $p < 0,001$). W odniesieniu do dawki **600mg, istotność statystyczna na korzyść retygabiny odnotowano dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów** ($p = 0,007$).

Ponadto, **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** w zakresie redukcji mediany procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni **dla fazy leczenia podtrzymującego dla dawki 1200 mg** we wszystkich badaniach, w których dawka ta była podawana ($p = 0,008$ lub $p < 0,001$). Dawka **900 mg** oraz **600 mg** wykazały istotną statystycznie przewagę nad aktywnym placebo dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów (przy czym dawka 900mg była lepsza o ok. 9 punktów od dawki 600 mg i wartość p wynosiła odpowiednio $< 0,001$ i $= 0,002$).

b) Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni

Tabela 13. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Średnia Retygabina ±SD	Grupa kontrolna placebo Średnia Aktywne ±SD	WMD [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami**
Średnia dla całej fazy podwójnie zaślepionej		16 tygodni	Badanie 205	8,57±190,9, N=99	-3,33±75,03, N=96	11,90 [-29,06; 52,86]	0,199
		16 tygodni	Badanie 302	-20,4±51,02, N=181	-1,1±138,37, N=179	-19,30 [-40,80; 2,20]	0,007
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,775547 (df = 1) P = 0,1827					-12,39 [-31,45; 6,66]
Średnia dla fazy podtrzymującej	600 mg/d	8 tygodni	0Badanie 205	0,5±193,37, N=83	-17,5±52,6, N=78	18,0 [-26,39; 62,39]	0,536
		12 tygodni	Badanie 302	-25,0±55,96, N=158	-5,1±133,27, N=164	-19,9 [-42,38; 2,58]	0,002
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,339069 (df = 1) P = 0,1262					-11,99 [-31,73; 7,74]
Średnia dla całej fazy podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	-14,14±70,35, N=95	-3,33±75,03, N=96	-10,81 [-31,44; 9,82]	0,043
		16 tygodni	Badanie 302	-27,8±56,12, N=178	-1,1±138,37, N=179	-26,7 [-48,63; -4,77]	<0,001

		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,072643 (df = 1) P = 0,3003			-18,29 [-33,29; -3,28]	0,017[^]		
Średnia dla fazy podtrzymującej	8 tygodni	Badanie 205	-23,1±63,49, N=74	-17,5±52,6, N=78	-5,6 [-24,10; 12,90]	0,170		
	12 tygodni	Badanie 302	-30,9±80,49, N=149	-5,1±133,27, N=164	-25,8 [-50,49; -1,11]	<0,001		
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,688048 (df = 1) P = 0,1939				-13,12 [-27,85; 1,61]	0,081 [^]		
Średnia dla całej fazy podwójnie zaślepionej	16 tygodni	Badanie 205	-23,33±64,87, N=106	-3,33±75,03, N=96	-20,0 [-39,30; -0,70]	<0,001		
	18 tygodni	Badanie 301	-25,1±64,75, N=153	1,6±95,09, N=152	-26,7 [-44,95; -8,45]	<0,001		
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,242348 (df = 1) P = 0,6225				-23,56 [-36,87; -10,25]	0,0005[^]		
Średnia dla fazy podtrzymującej	1200 mg/d		8 tygodni	Badanie 205	-25,6±88,51, N=68	-17,5±52,6, N=78	-8,1 [-31,38; 15,19]	0,008
			12 tygodni	Badanie 301	-32,0±91,86, N=119	-3,1±135,74, N=137	-28,9 [-57,74; -0,06]	<0,001
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,215012 (df = 1) P = 0,2703					-16,90 [-35,17; 1,37]	0,070 [^]	

* obliczono na podstawie dostępnych danych, [^] wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych, ** wartości p podane w publikacji 0; drobne różnice między wartościami p podanymi w różnych publikacjach źródłowych wynikają z innych metod obliczeniowych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla średniej procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni **dla całej fazy podwójnie zaślepionej** świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny jest istotnie bardziej skuteczne niż aktywnego placebo dla dawek: 900 mg** (metaanaliza: WMD= -18,29 i p=0,017) oraz **1200 mg** (metaanaliza: WMD=-23,56 i p=0,0005), przy czym istotność statystyczną na korzyść retygabiny odnotowano we wszystkich badaniach, w których dawka 900mg i 1200mg były stosowane. Dawka 600mg retygabiny nie wykazała istotnych statystycznie różnic względem placebo w metaanalizie, natomiast wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść w badaniu o większej liczbie pacjentów (WMD=-19,30, p=0,007).

Natomiast wyniki **metaanalizy** dla średniej procentowej redukcji łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni **dla fazy podtrzymującej** świadczą o **braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę oraz grupą otrzymującą aktywne placebo dla wszystkich dawek: 600 mg** (metaanaliza: p=0,234), 900 mg (metaanaliza: p=0,081), 1200 mg (metaanaliza: p=0,070). Jakkolwiek, rozpatrując poszczególne badania oddzielnie, dawki 600mg i 900mg wykazały istotność statystyczną na swoją korzyść w badaniu o większej liczbie pacjentów (odpowiednio WMD=-19,9, p=0,002 oraz WMD=-25,8, p<0,001), natomiast dawka 1200mg wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść w obu badaniach, w których była analizowana (WMD=-8,1, p=0,008 oraz WMD=-28,9, p<0,001).

2. Odsetek odpowiedzi - proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni – w badaniach 301 i 302 pierwszorzędowy PK wg EMA

Tabela 14. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek odpowiedzi

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Badanie	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy grupami **	NNT [CI 95%]
Odsetek odpowiedzi cała faza podwójnie zaślepiąca	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	23/99 (23,2%)	15/96 (15,6%)	1,49 [0,84; 2,67]	0,189	-
		16 tygodni	Badanie 302	57/181 (31,5%)	31/179 (17,3%)	1,82 [1,24; 2,68]	0,002	8 [5; 19]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,315769 (df = 1) P = 0,5742				1,71 [1,24; 2,36]	0,001[^]	9 [6; 21]
Odsetek odpowiedzi faza podtrzymująca		8 tygodni	Badanie 205	23/83 (27,7%)	20/78 (25,6%)	1,08 [0,65; 1,80]	0,845	-
		12 tygodni	Badanie 302	61/158 (38,6%)	31/164 (18,9%)	2,04 [1,42; 2,97]	<0,001	6 [4; 11]
		Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 3,868211 (df = 1) P = 0,0492				1,52 [0,82; 2,84]	0,184 [^]	-
Odsetek odpowiedzi cała faza podwójnie zaślepiąca	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	30/95 (31,6%)	15/96 (15,6%)	2,02 [1,18; 3,51]	0,008	7 [4; 26]
		16 tygodni	Badanie 302	70/178 (39,3%)	31/179 (17,3%)	2,27 [1,58; 3,29]	<0,001	5 [4; 8]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,118635 (df = 1) P = 0,7305				2,19 [1,61; 2,97]	<0,0001[^]	6 [4; 8]
Odsetek odpowiedzi faza podtrzymująca		8 tygodni	Badanie 205	30/74 (40,5%)	20/78 (25,6%)	1,58 [1,00; 2,53]	0,057	-
		12 tygodni	Badanie 302	70/149 (47,0%)	31/164 (18,9%)	2,49 [1,75; 3,58]	<0,001	4 [3; 6]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,26159 (df = 1) P = 0,1326				2,13 [1,60; 2,82]	<0,0001[^]	5 [4; 7]
Odsetek odpowiedzi cała faza podwójnie zaślepiąca	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	35/106 (33,0%)	15/96 (15,6%)	2,11 [1,25; 3,63]	0,001	6 [4; 18]
		18 tygodni	Badanie 301	68/153 (44,4%)	27/152 (17,8%)	2,50 [1,72; 3,69]	<0,001	4 [3; 7]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,250323 (df = 1) P = 0,6168				2,36 [1,73; 3,23]	<0,0001[^]	5 [4; 7]
Odsetek odpowiedzi faza podtrzymująca		8 tygodni	Badanie 205	28/68 (41,2%)	20/78 (25,6%)	1,61 [1,01; 2,58]	0,010	7 [4; 484]
		12 tygodni	Badanie 301	66/119 (55,5%)	31/137 (22,6%)	2,45 [1,74; 3,49]	<0,001	4 [3; 5]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,989687 (df = 1) P = 0,1584				2,12 [1,60; 2,80]	<0,0001[^]	4 [3; 6]

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** wartości p podane w publikacji, ^ wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla odsetka odpowiedzi na leczenie **dla całej fazy podwójnie zaślepionej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo we wszystkich dawkach**: 600 mg (NNT = 9), 900 mg (NNT = 6) oraz 1200 mg (NNT = 5), przy czym dawka 600mg jest mniej skuteczna niż dawka 900mg, a dawka 900mg jest mniej skuteczna niż dawka 1200mg (metaanaliza odpowiednio: RB=1,71 i p=0,001, RB=2,19 i p<0,0001, RB=2,36 i p<0,0001). Rozpatrując analizowane badania oddzielnie można zauważyć, że dawka 600mg wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów, natomiast dawka 900mg oraz 1200mg – w obu badaniach.

Natomiast wyniki **metaanalizy** dla odsetka odpowiedzi na leczenie **dla fazy podtrzymującej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo** w dawkach: **900 mg** (NNT=5) oraz **1200 mg** (NN=4), przy czym skuteczność obu dawek jest zbliżona (metaanaliza odpowiednio: RB=2,13 i p<0,0001, RB=2,12 i p<0,0001). Rozpatrując analizowane badania oddzielnie można zauważyć, że dawka 900mg wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów, natomiast dawka 1200mg – w obu badaniach. Dawka 600mg nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad aktywnym placebo w metaanalizie, natomiast wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść w badaniu o większej liczbie pacjentów (RB=2,04, p<0,001, NNT=6).

Drugorzędowe punkty końcowe

3. Odsetek pacjentów z określoną redukcją częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni

a) Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%

Tabela 15. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami***	NNT [CI 95%]****
Odsetek dla całej fazy leczenia podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	9/100 (9,0%)	8/96 (8,0%)	1,08 [0,45; 2,61]	0,869	-
		16 tygodni	Badanie 302	16/181 (9,0%)	12/179 (7,0%)	1,32 [0,65; 2,67]	0,450	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,113715 (df = 1) P = 0,736					1,22 [0,70; 2,15]	0,485
Odsetek dla fazy podtrzymującej	600 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	11/83 (13%)	8/78 (10%)	1,29 [0,56; 2,98]	0,557	-
		12 tygodni	Badanie 302	27/158 (17%)	11/164 (7%)	2,55 [1,33; 4,92]	0,004	10 [6; 30]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,506865 (df = 1) P = 0,2196					2,00 [1,19; 3,37]	0,009
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	10/95 (11%)	8/96 (8,0%)	1,26 [0,54; 2,99]	0,605	-
		16 tygodni	Badanie 302	27/178 (15%)	12/179 (7%)	2,26 [1,20; 4,29]	0,011	12 [7; 49]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,08598 (df = 1) P = 0,2974					1,86 [1,11; 3,13]	0,019

Odsetek dla fazy podtrzymującej		8 tygodni	Badanie 205	12/74 (16%)	8/78 (10%)	1,58 [0,70; 3,58]	0,279	-
		12 tygodni	Badanie 302	30/149 (20%)	11/164 (7%)	3,00 [1,59; 5,74]	0,0004	8 [5; 17]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,405427 (df = 1) P = 0,2358				2,40 [1,44; 3,99]	0,001	10 [6; 21]
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej		16 tygodni	Badanie 205	14/106 (13%)	8/96 (8%)	1,58 [0,71; 3,55]	0,268	-
		18 tygodni	Badanie 301	27/153 (18%)	6/152 (4%)	4,47 [1,97; 10,33]	0,0001	8 [5; 15]
		Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 2,977441 (df = 1) P = 0,0844				2,64 [0,95; 7,37]	0,063	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej	1200 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	15/68 (22%)	8/78 (10%)	2,15 [1,00; 4,70]	0,052	-
		12 tygodni	Badanie 301	38/119 (32%)	13/137 (10%)	3,37 [1,91; 6,00]	<0,0001	5 [4; 8]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,797361 (df = 1) P = 0,3719				2,90 [1,82; 4,62]	<0,0001	6 [4; 10]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 75% do 100% **dla całej fazy podwójnie zaślepionej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo jedynie w dawce 900mg** (metaanaliza: RB=1,86, p=0,19, NNT=16), przy czym istotność statystyczną na korzyść retygabiny wykazano dopiero w badaniu o wyższej liczności pacjentów. W odniesieniu do dawki 1200mg retygabiny, istotność statystyczną względem aktywnego placebo uzyskano w jednym badaniu o wyższej liczności pacjentów (wówczas RB=4,47, p=0,0001 i NNT=8). Dawka 600mg retygabiny nie wykazała istotnie lepszej skuteczności ani w metaanalizie badań, ani odrębnie w poszczególnych badaniach.

Natomiast wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 75% do 100% **dla fazy podtrzymującej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo we wszystkich trzech dawkach**, przy czym lepsza od dawki 600mg (metaanaliza: RB=2, p=0,009, NNT=13) była dawka 900mg (metaanaliza: RB=2,4, p=0,001, NNT=10), a od dawki 900mg lepsza była dawka 1200mg (metaanaliza: RB=2,90, p<0,0001, NNT=6). Również dla każdej z trzech dawek istotność statystyczną na korzyść retygabiny uzyskiwano dopiero w badaniach o większej liczności pacjentów.

b) Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 50 do 75%

Tabela 16. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 50 do 75%

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek dla całej fazy podwójnie	600	16 tygodni	Badanie 205	14/100 (14%)	7/96 (7%)	1,92 [0,84; 4,47]	0,13	-

zaślepionej	mg/d	16 tygodni	Badanie 302	41/181 (23%)	19/179 (11%)	2,13 [1,30; 3,53]	0,002	9 [6; 23]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,04302 (df = 1) P = 0,8357				2,08 [1,34; 3,21]	0,001	10 [7; 24]
		8 tygodni	Badanie 205	12/83 (14%)	12/78 (15%)	0,94 [0,46; 1,94]	0,87	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej	mg/d	12 tygodni	Badanie 302	34/158 (22%)	20/164 (12%)	1,76 [1,07; 2,92]	0,03	11 [6; 86]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,901378 (df = 1) P = 0,1679				1,45 [0,96; 2,19]	0,08	-
		16 tygodni	Badanie 205	20/95 (21%)	7/96 (7%)	2,89 [1,32; 6,42]	0,007	8 [5; 25]
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 302	43/178 (24%)	19/179 (11%)	2,28 [1,40; 3,74]	0,0007	8 [5; 18]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,239732 (df = 1) P = 0,6244				2,44 [1,60; 3,73]	<0,0001	8 [6; 14]
		8 tygodni	Badanie 205	18/74 (24%)	12/78 (15%)	1,58 [0,83; 3,04]	0,17	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej	900 mg/d	12 tygodni	Badanie 302	40/149 (27%)	20/164 (12%)	2,20 [1,36; 3,59]	0,001	7 [5; 17]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,627311 (df = 1) P = 0,4283				1,97 [1,33; 2,91]	0,0007	8 [5; 18]
		16 tygodni	Badanie 205	21/106 (20%)	7/96 (7%)	2,72 [1,25; 6,03]	0,01	8 [5; 32]
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	18 tygodni	Badanie 301	41/153 (27%)	21/152 (14%)	1,94 [1,22; 3,12]	0,005	8 [5; 25]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,498248 (df = 1) P = 0,4803				2,14 [1,42; 3,23]	0,0003	8 [6; 17]
		8 tygodni	Badanie 205	13/68 (19%)	12/78 (15%)	1,24 [0,62; 2,50]	0,55	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej	1200 mg/d	12 tygodni	Badanie 301	28/119 (24%)	18/137 (13%)	1,79 [1,05; 3,06]	0,03	10 [5; 106]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,641223 (df = 1) P = 0,4233				1,57 [1,02; 2,41]	0,04	13 [7; 205]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 50% do 75% **dla całej fazy podwójnie zaślepionej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo we wszystkich trzech dawkach**, przy czym od dawki 600mg (metaanaliza: RB=2,08, p=0,001, NNT=10) lepsza była dawka 900mg (metaanaliza: RB=2,44, p<0,0001, NNT=8), a ta była dość porównywalna z dawką 1200mg (metaanaliza: RB=2,14, p=0,0003, NNT=8). Rozpatrując badania oddzielnie można zauważyć, że istotność statystyczną względem aktywnego placebo w dawce 600mg retygabina uzyskała dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów, natomiast w dawce 900mg i 1200mg – w obu rozpatrywanych badaniach.

Natomiast wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 50% do 75% **dla fazy podtrzymującej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo w dawkach 900mg i 1200mg**, przy czym dawka 900mg (metaanaliza: RB=1,97, p=0,0007, NNT=8) była lepsza od dawki 1200mg (metaanaliza: RB=1,57, p=0,04, NNT=13). Rozpatrując badania oddzielnie zauważyć można, że istotność statystyczną względem aktywnego placebo w obu dawkach retygabina uzyskała dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów. Dawka 600 mg retygabiny w metaanalizie nie uzyskała wyniku istotnego statystycznie względem aktywnego placebo, jednakże osiągnęła go w badaniu o większej liczbie pacjentów (RB=1,76, p=0,03, NNT=11).

c) Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wyniosła od 25 do 50%

Tabela 17. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 25 do 50%

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNT [CI 95%]*
Odsetek pacjentów dla całej fazy podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	25/100 (25%)	18/96 (19%)	1,33 [0,79; 2,28]	0,29	-
		16 tygodni	Badanie 302	38/181 (21%)	39/179 (22%)	0,96 [0,65; 1,43]	0,86	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,909434 (df = 1) P = 0,3403					1,08 [0,79; 1,49]	0,63
Odsetek pacjentów dla fazy podtrzymującej	600 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	26/83 (31%)	17/78 (22%)	1,44 [0,86; 2,44]	0,17	-
		12 tygodni	Badanie 302	30/158 (19%)	32/164 (20%)	0,97 [0,62; 1,52]	0,91	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,222102 (df = 1) P = 0,2689					1,14 [0,81; 1,60]	0,45
Odsetek pacjentów dla całej fazy podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	22/95 (23%)	18/96 (19%)	1,24 [0,71; 2,14]	0,46	-
		16 tygodni	Badanie 302	41/178 (23%)	39/179 (22%)	1,06 [0,72; 1,55]	0,79	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,203485 (df = 1) P = 0,6519					1,11 [0,81; 1,53]	0,51
Odsetek pacjentów dla fazy podtrzymującej	900 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	15/74 (20%)	17/78 (22%)	0,93 [0,50; 1,71]	0,82	-
		12 tygodni	Badanie 302	36/149 (24%)	32/164 (20%)	1,24 [0,81; 1,88]	0,32	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,563547 (df = 1) P = 0,4528					1,13 [0,80; 1,60]	0,49
Odsetek pacjentów dla całej fazy podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	29/106 (27%)	18/96 (19%)	1,46 [0,88; 2,45]	0,15	-
		18 tygodni	Badanie 301	20/153 (13%)	37/152 (24%)	0,54 [0,33; 0,87]	0,01	9 [5; 40]

Odsetek pacjentów dla fazy podtrzymującej	Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 7,462209 (df = 1) P = 0,0063				0,88 [0,33; 2,35]	0,80	-
	8 tygodni	Badanie 205	17/68 (25%)	17/78 (22%)	1,15 [0,64; 2,05]	0,65	-
	12 tygodni	Badanie 301	16/119 (13%)	31/137 (23%)	0,59 [0,34; 1,02]	0,06	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,568974 (df = 1) P = 0,109				0,79 [0,53; 1,18]	0,25	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 25% do 50%, **świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między retygabiną we wszystkich dawkach a aktywnym placebo zarówno dla fazy leczenia podwójnie zaślepionego, jak i podtrzymującego**. Rozpatrując badania oddzielnie można zauważyć, że jedyny istotny statystycznie wynik uzyskano dla dawki 1200mg w całej fazie podwójnie zaślepionej – wynik na niekorzyść retygabiny w badaniu o większej liczbie pacjentów.

d) Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25%

Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25%

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*	NNH [CI 95%]*
Odsetek pacjentów dla całej fazy podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	23/100 (23%)	34/96 (35%)	0,65 [0,41; 1,01]	0,06	-
		16 tygodni	Badanie 302	38/181 (21%)	43/179 (24%)	0,87 [0,60; 1,28]	0,49	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,970568 (df = 1) P = 0,3245					0,77 [0,58; 1,04]	0,09
Odsetek pacjentów dla fazy podtrzymującej		8 tygodni	Badanie 205	10/83 (12%)	19/78 (24%)	0,49 [0,25; 0,98]	0,04	9 [5; 247]
		12 tygodni	Badanie 302	30/158 (19%)	51/164 (31%)	0,61 [0,41; 0,90]	0,01	9 [5; 38]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,264212 (df = 1) P = 0,6072					0,58 [0,41; 0,82]	0,002
Odsetek pacjentów dla całej fazy	900	16 tygodni	Badanie 205	15/95 (16%)	34/96 (35%)	0,45 [0,26; 0,75]	0,002	6 [4; 14]

podwójnie zaślepionej	mg/d	16 tygodni	Badanie 302	24/178 (14%)	43/179 (24%)	0,56 [0,36; 0,88]	0,01	10 [6; 41]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,411625 (df = 1) P = 0,5211				0,51 [0,36; 0,72]	0,0001	8 [5; 15]
Odsetek pacjentów dla fazy podtrzymującej	mg/d	8 tygodni	Badanie 205	11/74 (15%)	19/78 (24%)	0,61 [0,31; 1,17]	0,14	-
		12 tygodni	Badanie 302	13/149 (9%)	51/164 (31%)	0,28 [0,16; 0,49]	<0,0001	5 [4; 8]
		Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 3,042957 (df = 1) P = 0,0811				0,41 [0,19; 0,87]	0,02	6 [4; 10]
Odsetek pacjentów dla całej fazy podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	17/106 (16%)	34/96 (35%)	0,45 [0,27; 0,75]	0,002	6 [4; 14]
		18 tygodni	Badanie 301	26/153 (17%)	33/152 (22%)	0,78 [0,49; 1,24]	0,30	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,414731 (df = 1) P = 0,1202				0,61 [0,44; 0,86]	0,005	10 [6; 31]
Odsetek pacjentów dla fazy podtrzymującej	1200 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	11/68 (16%)	19/78 (24%)	0,66 [0,34; 1,27]	0,22	-
		12 tygodni	Badanie 301	17/119 (14%)	34/137 (25%)	0,58 [0,34; 0,96]	0,04	10 [5; 138]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,108414 (df = 1) P = 0,742				0,61 [0,40; 0,92]	0,02	11 [6; 55]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 0% do 25%, świadczą o tym, że **dla całej fazy podwójnie zaślepionej retygabina jest istotnie mniej skuteczna niż aktywne placebo w dawce 900mg** (metaanaliza: RB=0,51, p=0,0001, NNH=8) oraz **1200mg** (metaanaliza: RB=0,61, p=0,005, NNH=10), przy czym wyniki istotne statystycznie dla dawki retygabiny 900mg stwierdzono w obu analizowanych badaniach, natomiast dla dawki 1200mg – w badaniu o mniejszej liczbie pacjentów. Dawka 600mg retygabiny nie wykazała istotności statystycznej względem aktywnego placebo ani w metaanalizie, ani w rozbiu na poszczególne badania.

Natomiast wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wyniosła od 0 do 25% **dla fazy podtrzymującej** świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie mniej skuteczna niż aktywne placebo we wszystkich dawkach** – 600mg (metaanaliza: RB=0,58, p=0,002, NNH=9), 900mg (metaanaliza: RB=0,41, p=0,02, NNH= 6) oraz 1200mg (metaanaliza: RB=0,61, p=0,02, NNH=11), przy czym wyniki istotne statystycznie dla dawki retygabiny 600mg stwierdzono w obu analizowanych badaniach, natomiast dla dawki 900mg i 1200mg – w badaniu o większej liczbie pacjentów.

4. Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Tabela 19. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RB/Peto OR [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami**	NNT [CI 95%]
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	4/99 (4,0%)	2/96 (2,0%)	1,93 [0,43; 8,92]	0,683	-
		16 tygodni	Badanie 302	0/181 (0,0%)	2/179 (1,1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,14]	>0,05	-
		Metaanaliza (pooled odds ratio) Cochran Q = 2,649373 (df = 1) P = 0,1036				Peto OR=0,97 [0,24; 3,95]	0,971 [^]	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej	600 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	2/83 (2%)	3/78 (4%)	0,63 [0,13; 3,06]	0,674	-
		12 tygodni	Badanie 302	5/158 (3,2%)	2/164 (1,2%)	2,59 [0,59; 11,48]	>0,05	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,352351 (df = 1) P = 0,2449				1,39 [0,45; 4,29]	0,566 [^]	-
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	4/95 (4,0%)	2/96 (2,0%)	2,02 [0,44; 9,29]	0,444	-
		16 tygodni	Badanie 302	7/178 (4,0%)	2/179 (1,1%)	3,52 [0,85; 14,78]	0,104	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,227171 (df = 1) P = 0,6336				2,77 [0,89; 8,60]	0,078 [^]	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej	900 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	4/74 (5,0%)	3/78 (4,0%)	1,41 [0,36; 5,47]	0,714	-
		12 tygodni	Badanie 302	7/149 (4,7%)	2/164 (1,2%)	3,85 [0,93; 16,16]	0,091	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,864971 (df = 1) P = 0,3524				2,37 [0,84; 6,69]	0,103 [^]	-
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	7/106 (7,0%)	2/96 (2,0%)	3,17 [0,77; 13,24]	0,175	-
		18 tygodni	Badanie 301	3/153 (2,0%)	0/152 (0,0%)	Peto OR=7,44 [0,77; 72,05]	0,248	-
		Metaanaliza (pooled odds ratio) Cochran Q = 0,499697 (df = 1) P = 0,4796				Peto OR=3,67 [1,16; 11,61]	0,027[^]	33 [16; 206]
Odsetek dla fazy	1200 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	6/68 (9,0%)	3/78 (4,0%)	2,29 [0,65; 8,14]	0,304	-

podtrzymującej	12 tygodni	Badanie 301	9/119 (7,6%)	2/137 (1,5%)	5,18 [1,29, 21,01]	0,027	17 [9; 79]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,629708 (df = 1) P = 0,4275				3,45 [1,28; 9,30]	0,015^	18 [10, 66]

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** wartości p podane w publikacji, ^ wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, metaanalizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RB – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Przedstawione w tabeli powyżej wyniki **metaanalizy** dla odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych częściowych świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo jedynie w dawce 1200mg, zarówno w czasie całej fazy podwójnie zaślepionej, jak i fazy podtrzymującej** (metaanaliza: Peto OR=3,67, p=0,027 i NNT=33 dla całej fazy podwójnie zaślepionej oraz RB=3,45, p=0,015 i NNT=18 dla fazy leczenia podtrzymującego), przy czym dawka ta w poszczególnych badaniach w całej fazy podwójnie zaślepionej nie wykazała istotności statystycznej (p>0,05), natomiast w fazie podtrzymującej wykazała istotność dopiero w badaniu o wyższej liczebności populacji. Dawki 600mg i 900mg nie wykazały skuteczności istotnej statystycznie względem placebo w żadnej z rozpatrywanych faz i w żadnym z badań, ani w metaanalizie ani w rozbięciu na poszczególne badania.

W większości odsetek osób bez napadów padaczkowych stosujących retygabine w badaniu był większy niż w przypadku osób stosujących aktywne placebo (dawka 600mg w dwóch przypadkach dała wyniki gorsze niż placebo – w badaniu 302 w całej fazy podwójnie zaślepionej i w badaniu 205 w fazie podtrzymania), jednakże wartości te nie były duże i tak w przypadku dawki 1200mg w całej fazy podwójnie zaślepionej wynosiły 7% lub 2% w zależności od badania (aktywne placebo odpowiednio 2% lub 0%), natomiast dla fazy podtrzymania – od 9% do 7,6% w zależności od badania (aktywne placebo odpowiednio 4% lub 1,5%).

5. Procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły

Tabela 20. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina Średnia ±SD	Grupa kontrolna Aktywne placebo Średnia ±SD	WMD [CI 95%]*	Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami**
Procent w całej fazy podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	74,6±22,67, N=99	74,7±20,52, N=96	-0,10 [-6,17; 5,98]	0,326
		16 tygodni	Badanie 302	70,7±25,37, N=181	67,6±27,71, N=179	3,10 [-2,39; 8,59]	0,021
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,587729 (df = 1) P = 0,4433					1,66 [-2,41; 7,73]
Procent w fazie podtrzymującej	600 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	75,8±21,00, N=83	76,8±19,70, N=78	-1,00 [-7,30; 5,30]	0,854
		12 tygodni	Badanie 302	72,3±25,22, N=158	68,7±27,02, N=164	3,60 [-2,11; 9,31]	0,003

		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,127565 (df = 1) P = 0,2883				1,52 [-2,70; 5,75]	0,480 [^]
Procent w całej fazie podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	74,8±23,90, N=95	74,7±20,52, N=96	0,10 [-6,22; 6,42]	0,256
		16 tygodni	Badanie 302	71,2±28,48, N=178	67,6±27,71, N=179	3,60 [-2,23; 9,43]	<0,001
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,636518 (df = 1) P = 0,425				1,99 [-2,29; 6,28]	0,362 [^]
Procent w fazie podtrzymującej	900 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	76,6±22,82, N=74	76,8±19,70, N=78	-0,20 [-6,97; 6,57]	0,674
		12 tygodni	Badanie 302	73,4±28,42, N=149	68,7±27,02, N=164	4,70 [-1,44; 10,84]	<0,001
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,097089 (df = 1) P = 0,2949				2,49 [-2,07; 7,05]	0,285 [^]
Procent w całej fazie podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	74,4±23,57, N=106	74,7±20,52, N=96	-0,30 [-6,42; 5,82]	0,013
		18 tygodni	Badanie 301	70,1±29,12, N=153	65,0±28,19, N=152	5,10 [-1,33; 11,53]	<0,001
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,429581 (df = 1) P = 0,2318				2,25 [-2,17; 6,67]	0,319 [^]
Procent w fazie podtrzymującej	1200 mg/d	8 tygodni	Badanie 205	74,5±24,76, N=68	76,8±19,70, N=78	-2,30 [-9,52; 4,92]	0,075
		12 tygodni	Badanie 301	73,6±28,60, N=119	66,3±28,26, N=137	7,30 [0,32; 14,28]	<0,001
		Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 3,452451 (df = 1) P = 0,0632				2,57 [-6,84; 11,97]	0,593 [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ** wartości p podane w publikacji, ^ wartości p dla metaanaliz obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla procentu czasu trwania leczenia (liczba dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły **świadczą o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabina a grupą otrzymującą aktywne placebo, zarówno dla całej fazy podwójnie zaślepionej, jak i fazy podtrzymującej dla jakiegokolwiek dawki retygabiny.**

Rozpatrując badania oddzielnie, dawka 600mg retygabiny wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść dopiero w badaniu o większej liczebności pacjentów zarówno w całej fazie podwójnie zaślepionej, jak i fazie podtrzymania (odpowiednio WMD=3,10, p=0,021 i WMD=3,60, 0,003), podobną tendencję wykazała dawka 900mg (odpowiednio WMD=3,60 i WMD=4,70, a p<0,001 dla obu faz). Dawka 1200mg retygabiny wykazała istotność statystyczną na swoją korzyść w całej fazie podwójnie zaślepionej w badaniu o większej liczebności pacjentów (wartość p<0,001), w badaniu o mniejszej – na swoją niekorzyść (p=0,013), natomiast w fazie podtrzymującej – na swoją korzyść dopiero w badaniu o większej liczebności pacjentów (p<0,001).

6. Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych

Tabela 21. Analiza skuteczności klinicznej retygabiny w porównaniu do aktywnego placebo - odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego lub podtrzymującego

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Czas badania	Referencja	Grupa badana Retygabina n/N (%)	Grupa kontrolna Aktywne placebo n/N (%)	RR [CI 95%] [*]	Wartość p pomiędzy grupami	NNT [CI 95%] [*]
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	600 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	29/100 (29%)	29/96 (30%)	0,96 [0,62; 1,48]	0,85	-
		16 tygodni	Badanie 302	48/181 (27%)	66/179 (37%)	0,72 [0,53; 0,98]	0,04	10 [6; 137]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,135532 (df = 1) P = 0,2866				0,79 [0,62; 1,02]	0,07	-
Odsetek dla fazy podtrzymującej		8 tygodni	Badanie 205	24/83 (29%)	22/78 (28%)	1,03 [0,63; 1,67]	0,92	-
		12 tygodni	Badanie 302	37/158 (23%)	50/164 (31%)	0,77 [0,53; 1,10]	0,15	-
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,860934 (df = 1) P = 0,3535				0,85 [0,63; 1,14]	0,27	-
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	900 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	28/95 (29%)	29/96 (30%)	0,98 [0,63; 1,50]	0,91	-
		16 tygodni	Badanie 302	43/178 (24%)	66/179 (37%)	0,66 [0,47; 0,90]	0,009	8 [5; 32]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,074654 (df = 1) P = 0,1498				0,75 [0,58; 0,97]	0,03	12 [7; 120]
Odsetek dla fazy podtrzymującej		8 tygodni	Badanie 205	18/74 (24%)	22/78 (28%)	0,86 [0,51; 1,46]	0,59	-
		12 tygodni	Badanie 302	30/149 (20%)	50/164 (31%)	0,66 [0,44; 0,97]	0,04	10 [6; 149]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,618651 (df = 1) P = 0,4315				0,72 [0,53; 0,99]	0,045	13 [7; 385]
Odsetek dla całej fazy podwójnie zaślepionej	1200 mg/d	16 tygodni	Badanie 205	25/106 (24%)	29/96 (30%)	0,78 [0,49; 1,23]	0,29	-
		18 tygodni	Badanie 301	39/153 (26%)	55/152 (36%)	0,70 [0,50; 0,99]	0,04	10 [5; 319]
		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,123906 (df = 1) P = 0,7248				0,73 [0,56; 0,96]	0,03	11 [6; 81]
Odsetek dla fazy podtrzymującej		8 tygodni	Badanie 205	12/68 (18%)	22/78 (28%)	0,63 [0,34; 1,15]	0,13	-
		12 tygodni	Badanie 301	20/119 (17%)	41/137 (30%)	0,56 [0,35; 0,89]	0,01	8 [5; 38]

		Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,072995 (df = 1) P = 0,787	0,58 [0,40; 0,85]	0,005	9 [5; 26]
--	--	---	-------------------	-------	-----------

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** dla braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych świadczą o tym, że **retygabina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo zarówno w całej fazie podwójnie zaślepionej, jak i tylko fazie podtrzymującej w dawce 900 mg** (metaanaliza odpowiednio: RR=0,75, p=0,03, NNT=12 i wynik był na granicy istotności statystycznej – RR=0,72, p=0,045, NNT=13) oraz **1200 mg** (metaanaliza odpowiednio: RR=0,73, p=0,03, NNT=11 oraz RR=0,58, p=0,005, NNT=9). Rozpatrując analizowane badania oddzielnie można zauważyć, że wynik istotny statystycznie retygabina w obu dawkach i obu rodzajach faz uzyskiwała w badaniach o większej liczbie pacjentów.

Wyniki **metaanalizy** dla braku zmian lub wzrostu częstości występowania napadów padaczkowych **świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między stosowaniem retygabiny a aktywnego placebo zarówno w całej fazie podwójnie zaślepionej, jak i tylko w fazie podtrzymującej w dawce 600mg**. Rozpatrując analizowane badania oddzielnie można zauważyć, że retygabina w dawce 600mg raz w całej fazie podwójnie zaślepionej uzyskała wynik istotny statystycznie na swoją korzyść w badaniu o większej liczbie pacjentów (RR=0,72, p=0,04, NNT=10).

Zauważyć należy, że w większości odsetek osób, u których częstość występowania napadów padaczkowych nie zmieniła się lub wzrosła w czasie stosowania retygabiny w badaniu był mniejszy niż w przypadku osób stosujących aktywne placebo (dawka 600mg w dwóch przypadkach dała wyniki bardzo zbliżone do placebo – w badaniu 205 zarówno w całej fazie podwójnie zaślepionej, jak i fazie tylko podtrzymującej). Jednakże w grupie retygabiny odsetek osób, które nie doświadczyły zmiany częstości napadów padaczkowych lub u których ta częstość wzrosła, kształtował się na poziomie około 25% - dla dawki 900mg retygabiny odsetek ten wyniósł od 20% do 29% w zależności od badania i jego fazy (vs od 28% do 37% dla grupy placebo), natomiast dla dawki 1200mg retygabiny – ok. 25% w obu analizowanych badaniach w całej fazie podwójnie zaślepionej (vs do 36% w grupie placebo) i maksymalnie 18% w fazie tylko podtrzymania (vs maksymalnie 30% w grupie placebo). Zatem biorąc pod uwagę zarówno czas dochodzenia pacjentów do określonej dawki retygabiny, jak i okres jej stosowania (na dawce już ustalonej), około ¼ pacjentów biorących lek nadal nie odczuwała w badaniu zmian lub miała większą częstość napadów padaczkowych.

Inne parametry skuteczności przedstawione w publikacjach i nieuwzględnione przez autorów AW:

7. Poprawa stanu klinicznego oceniana przez lekarzy w oparciu o 7 stopniową skalę po zakończeniu fazy leczenia podwójnie zaślepionego, w porównaniu do stanu pacjentów sprzed rozpoczęcia leczenia – badanie 205 oraz 301 (*Porter 2007, French 2011*).

Badanie 205 – pod koniec fazy podwójnie zaślepionej w grupie placebo nie odnotowywano zmian w odniesieniu do stanu klinicznego. Natomiast w grupie retygabiny poprawa była istotna statystycznie vs aktywne placebo w każdym badanym ramieniu – dla dawki 600mg p=0,015, dla dawki 900mg p=0,004, a dla dawki 1200mg p=0,005.

Badanie 301 – w czasie całej fazy podwójnie zaślepionej grupa retygabiny osiągnęła lepszy wynik w porównaniu do placebo (2,9 vs 3,2, p=0,020). W fazie podtrzymania wynik się utrzymywał na poziomie istotności statystycznej (2,7 vs 3,2, p=0,002). Natomiast w przypadku oceny stanu klinicznego przez pacjenta, nie stwierdzano istotnych różnic w odniesieniu do placebo (3,1 s 3,0) dla całej fazy podwójnie zaślepionej, a także fazy podtrzymania (2,9 dla obu grup).

3.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: retygabina vs aktywne placebo: badania 205, 301 oraz 302

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania retygabiny w ramach trzech analizowanych badań klinicznych pochodzą z całego okresu podwójnie zaślepionego (analiza ITT wg FDA). Zdarzenia niepożądane były zazwyczaj związane z zaburzeniami w obrębie ośrodkowego systemu nerwowego, większość z nich pojawiała się w fazie wymuszonego zwiększania dawki (titracji) i zazwyczaj zmniejszała nasilenie w fazie podtrzymania. Zauważyć można, że wzrost dawki przekładał się na wzrost toksyczności leczenia, a także rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i tak w badaniu:

- 205 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 12,5% pacjentów, w grupie otrzymującej 600mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900mg retygabiny – 20%, natomiast w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 30% (łącznie do badania zakwalifikowano 399 pacjentów).

- 302 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8% pacjentów, w grupie otrzymującej 600mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900mg retygabiny – 26% (łącznie do badania zakwalifikowano 539 pacjentów).

- 301 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8,6% pacjentów, a w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 27% pacjentów (łącznie do badania zakwalifikowano 306 pacjentów).

Zazwyczaj przez zdarzenia niepożądane w grupie placebo rezygnacje z badania spowodowane były w ok. 50%, natomiast w grupie retygabiny – w ok. od 50 do 80% w miarę wzrostu dawki (np. w badaniu 302 zdarzenia niepożądane spowodowały ok. 52% rezygnacji w grupie placebo, ok. 56% w grupie retygabiny w dawce 600mg i ok. 82% w grupie retygabiny w dawce 900mg, natomiast w badaniu 301 – 50% w grupie placebo i ok. 73% w grupie retygabiny w dawce 1200mg).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie retygabiny w porównaniu do grupy placebo były zaburzenia typowe dla leków przeciwpadaczkowych: senność, zawroty głowy, stan splątania, zaburzenia mowy, zmęczenie, drżenie, amnezja, zaburzenie myślenia, zaburzenia chodu i parestezje.

Wyniki metaanalizy badań w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w każdej dawce powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:**

- **rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** – im większa dawka, tym większe prawdopodobieństwo
- **zawroty głowy** – dla dawki 600mg mniejsze prawdopodobieństwo niż dla dawki 900mg, dla dawki 900mg prawdopodobieństwo zbliżone do dawki 1200mg
- **senność** – dla dawki 600mg mniejsze prawdopodobieństwo niż dla dawki 900mg, dla dawki 900mg prawdopodobieństwo zbliżone do dawki 1200mg
- **zawroty głowy pochodzenia błędnikowego** – prawdopodobieństwo dość zbliżone między dawkami.

Ogólnie, **6% pacjentów z grupy aktywnego placebo doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu do 9% w grupie stosującej retygabine**. Najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami były konwulsje, a następnie zaburzenia psychotyczne (m.in. halucynacje), jednak nie było istotnych różnic w występowaniu konwulsji pomiędzy dwoma grupami i tylko kilku pacjentów doświadczyło zaburzeń psychotycznych (placebo: 0, retygabina: 6 (<1%)). Ponadto, dane wskazują, że retygabina nie powoduje istotnego wzrostu śmiertelności:

- odsetek zgonów = 24,0 na 1000 pacjento-lat w grupie placebo vs 9,5 na 1000 pacjento-lat w grupie retygabiny,
- odsetek SUDEP – 8,0 na 1000 pacjento-lat w grupie placebo vs 4,7 na 1000 pacjento-lat w grupie retygabiny (*Craig 2011*).

W odniesieniu do **szczegółowych informacji na temat ciężkości, istotności klinicznej raportowanych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń raportowanych rzadziej**, w kolejnych badaniach opisywano:

- w badaniu 205 nie stwierdzono zgonów. Łącznie 29 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych – 8 osób w grupie placebo, 8 w grupie retygabiny w dawce 600mg, 3 osoby w grupie retygabiny w dawce 900mg i 10 osób w grupie retygabiny w dawce 1200mg. Za związane z lekiem uznano pojedyncze przypadki myśli samobójczych, nienormalnego myślenia, psychozy, mdłości oraz zawrotów głowy. Brak było dowodów, aby długość leczenia wpływała na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych, jako że niewiele zdarzeń zaobserwowano w samej fazie podtrzymania

(91% rezygnacji z badania z powodu zdarzeń miało miejsce w fazie titracji i w grupie retygabiny najczęściej były to stan splątania, zaburzenia mowy, zawroty głowy i senność, natomiast w grupie placebo – stan splątania). Nie stwierdzono klinicznie istotnych, związanych z retygabiną odchyłeń w zakresie badań laboratoryjnych, wyników EKG, badań neurologicznych, oftalmologicznych lub w obrębie pęcherza moczowego. Odnotowano maksymalnie do 3% przypadków wzrostu wagi ciała w grupie chorych stosujących retygabinę.

- w badaniu 302 większość zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do rezygnacji z badania były zawroty głowy oraz senność. Stwierdzono dwa zgony, jeden w grupie placebo, drugi w grupie retygabiny, jednak przed przyjęciem leku badanego. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłosiło 4% pacjentów w grupie placebo i 8% w grupie retygabiny, przy czym najczęstsze z tej kategorii były zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego i żadne zdarzenia oprócz konwulsji nie zostało stwierdzone więcej niż dwa razy (w grupie placebo – 1 pacjent, w grupie retygabiny w dawce 600mg i 900mg – po 3 pacjentów). Ponadto, trzykrotne zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych uległo normalizacji lub poprawie w czasie fazy podwójnie zaślepionej i obserwowane były u podobnego odsetka osób w grupie placebo i retygabiny w dawce 600mg i 900mg. Stwierdzano nieznaczny wzrost masy ciała pod koniec badania we wszystkich grupach badania. Nie stwierdzano odchyłeń w wynikach badań EKG, szczególnie w zakresie odcinka QT, wśród pacjentów stosujących retygabinę w dawce 600mg i 900mg, podobnie w przypadku pomiarów AUA-SI (ang. *American Urological Association Symptom Index*) oraz PVR (ang. *PostVoid Residula urine* – objętość moczu po opróżnieniu pęcherza). Chromaturia obserwowana była u 1, 1 i 2 pacjentów odpowiednio w grupie placebo, 600mg i 900mg retygabiny. Trzech pacjentów opuściło badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w obrębie układu moczowego (1 przypadek zapalenia nerek i 2 przypadki zastoju moczu).
- w badaniu 301 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie retygabiny w porównaniu do placebo, które najczęściej też były powodem zmniejszenia dawki leku, były zawroty głowy i senność. Większość (>80%) zdarzeń była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Za wyjątkiem splątania zaburzenia łagodniały w czasie fazy podtrzymania. Zdarzeniami najczęściej prowadzącymi do rezygnacji pacjenta z badania (>3% pacjentów) były zawroty głowy, splątanie, senność oraz zmęczenie. Najczęstszymi zaburzeniami psychiatrycznymi były stan splątania (14% w grupie retygabiny vs 2% grupy placebo) oraz niepokój (5% vs 2%) i zaburzenia orientacji (5% vs 1%). Większość stanów splątania miało nasilenie łagodne lub umiarkowane (3,3% vs 9,8%, odpowiedni), 2 pacjentów (1,3%) wykazywało ciężki stan splątania. Halucynacji doświadczyło 2% pacjentów, natomiast halucynacji wzrokowych – 3%, w grupie placebo nie stwierdzono takich zaburzeń. Depresje zgłaszało więcej osób z grupy placebo niż retygabiny (5% vs 1%). 12,4% pacjentów w grupie retygabiny i 5,3% pacjentów z grupy placebo doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, przy czym głównie związane one były z zaburzeniami układu nerwowego (retygabina – 4%, placebo – 1%), psychiatrycznymi (retygabina – 3%, placebo – 1%) oraz metabolizmu/odżywiania (retygabina – 2%, placebo – 0%). Dwóch pacjentów zmarło w czasie badania, jeden z grupy placebo oraz jeden z grupy retygabiny (zgon otyłego pacjenta z chorobą nadciśnieniową naczyń krwionośnych i umiarkowaną hiperglikemią na czczo, z powodu wystąpienia ketoacydozy cukrzycowej, został uznany jako prawdopodobnie związany z leczeniem). Nie stwierdzano klinicznie istotnych odchyłeń w zakresie wyników lub trendów w wynikach badań laboratoryjnych, podstawowych, fizykalnych/neurologicznych za wyjątkiem przejściowych wzrostów poziomów enzymów wątrobowych. Pod koniec badania w grupie retygabiny stwierdzono wzrost masy ciała o średnio 3,5% vs 0,4% w grupie placebo. Ok. 18,5% pacjentów z grupy retygabiny miało zwiększenie masy ciała powyżej 7% od pomiaru wstępnego vs 3,1% dla grupy placebo. Żaden pacjent nie zrezygnował z badania z powodu wzrostu masy ciała i pacjenci ze wzrostem masy ciała istotnym klinicznie (powyżej 7% od pomiaru wstępnego) nie zgłosili obręzków. Odnotowywano niewielki wzrost w objętości PVR w grupie retygabiny na początku badania, jednak nie obserwowano tego w dalszym czasie. Więcej pacjentów otrzymujących retygabinę w porównaniu do placebo zgłaszało zaburzenia ze strony układu moczowego – zazwyczaj infekcje układu moczowego, trudności w oddawaniu moczu, dysurię i chromaturię, przy czym zdarzenia te nie były ciężkie i zazwyczaj ulegały poprawie lub przechodziły samoistnie lub po przerwaniu leczenia. Zatrzymanie moczu było zareportowane przez jednego pacjenta z grupy retygabiny i 2 z grupy placebo. 15 pacjentów z grupy retygabiny i 6 z grupy placebo miało podwyższoną objętość PVR powyżej >100ml. Jakkolwiek, zaburzenia ze strony układu moczowego nie miały zazwyczaj związku z podwyższonym PVR mierzonym w czasie wyznaczonych wizyt pacjentów.

Ogólnie, podawanie retygabiny w badaniach klinicznych związane było z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, ale zazwyczaj były one nieciężkie, częste były również rezygnacje z badań z

powodów bezpieczeństwa, przy czym pamiętać należy o przymusowym etapie titracji w ich czasie, co nie jest typowe w rzeczywistej praktyce klinicznej. W opinii CHMP oceniającego retygabinę w ramach centralnej procedury rejestracyjnej, **nacisk powinien być kładziony na obserwowanie i ocenę zaburzeń ze strony układu moczowego w czasie stosowania retygabiny**. Może to wynikać z nowego, unikalnego mechanizmu działania retygabiny, który polega na otwieraniu występujących w znacznych ilościach w mózgu kanałów wapniowych bramkowanych napięciem, przy czym ich ekspresje raportuje się także często w śródbłonku pęcherza moczowego oraz ścianach naczyń krwionośnych (w badaniach na gryzoniach oraz w mniejszej ilości – na psach – stwierdzano związek między podawaniem retygabiny a zmianami w zakresie funkcjonowania nerek i pęcherza moczowego). Powyższe uwagi CHMP znalazły odzwierciedlenie w zapisach Planu Zarządzania Ryzykiem, który zawiera obowiązkowe działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla retygabiny musi podjąć w ramach monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku i które m.in. wskazują na konieczność przeprowadzenia badania epidemiologicznego, także w populacji osób starszych, w kierunku oceny wpływu podawania retygabiny na zaburzenia ze strony układu moczowego (głównie – retencji moczu). Ponadto, **zwrócono uwagę na częste zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego** (np. zawroty głowy, senność i zmęczenie zależne od dawki), **występowanie halucynacji i zaburzeń psychiatrycznych oraz zaburzeń kardiologicznych** w populacji stosującej retygabinę w analizowanych badaniach (EPAR).

Nowy mechanizm działania leku może też być powodem występowania u pacjentów go przyjmujących innych, niestwierdzonych wcześniej zdarzeń lub działań niepożądanych. Zauważyć należy, że profil bezpieczeństwa leku był jednym z drugorzędowych punktów końcowych w analizowanych badaniach RCT i nie były one zaprojektowane w celu jednoznacznej oceny skutków terapii związanej z bezpieczeństwem (EPAR, Porter 2007, Brodie 2010, French 2011).

Poniższe tabele przedstawiają **ilościową analizę profilu bezpieczeństwa retygabiny vs aktywne placebo** w dobowej dawce odpowiednio wynoszącej 600mg, 900mg oraz 900mg. W badaniach 301 oraz 302 publikacje podają dane na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów, natomiast w badaniu 205 – u przynajmniej 10%. Publikacja opisująca badanie 205 podaje, że do zdarzeń niepożądanych występujących u od 5 do 10% pacjentów należały: infekcje, ból brzucha, przypadkowe zranienie, ból, nudności, biegunka, zaparcie, wzrost wagi, konwulsje, ataksje, zaburzenia chodu, parestezje, zaburzenia koordynacji, nerwowość, diplopia oraz zaburzenia widzenia.

1. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 600 mg względem aktywnego placebo

Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 600 mg w porównaniu do aktywnego placebo.

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Retygabina 600 mg/dobę n/N (%)	Aktywne placebo n/N(%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek AE	Badanie 302	16 tygodni	132/181 (72,9%)	118/179 (65,9%)	1,11 [0,96; 1,27]	0,150	-
SAE	Badanie 205	16 tygodni	8/100 (8,0%)	8/96 (8,3%)	0,96 [0,39; 2,38]	0,932	-
	Badanie 302	16 tygodni	14/181 (8,0%)	7/179 (4,0%)	1,98 [0,84; 4,67]	0,122	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,209781 (df = 1) P = 0,2714				1,43 [0,76; 2,70]	0,268	-
Rezygnacja z leczenia z powodu AE	Badanie 205	16 tygodni	17/100(17,0%)	12/96 (12,5%)	1,36 [0,70; 2,67]	0,376	-
	Badanie 302	16 tygodni	31/181 (17,0%)	14/179 (8,0%)	2,19 [1,22; 3,96]	0,008	11 [7; 40]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,061355 (df = 1) P = 0,3029				1,80 [1,15; 2,82]	0,0097	14 [8; 50]
Zgon	Badanie 205	16 tygodni	0/100 (0,0%)	0/96 (0,0%)	-	-	-
	Badanie 302	16 tygodni	1/181 (0,6%)	1/179 (0,6%)	0,99 [0,10; 9,43]	0,994	-
Zawroty głowy	Badanie 205	16 tygodni	8/100 (8,0%)	4/96 (4,2%)	1,92 [0,64; 5,85]	0,264	-
	Badanie 302	16 tygodni	31/181 (17,1%)	12/179 (6,7%)	2,55 [1,38; 4,79]	0,002	10 [6; 26]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,177737 (df = 1) P = 0,6733				2,39 [1,37; 4,17]	0,0021	13 [8; 32]
Senność	Badanie 205	16 tygodni	17/100 (17,0%)	6/96 (6,3%)	2,72 [1,16; 6,48]	0,020	10 [5; 55]
	Badanie 302	16 tygodni	26/181 (14,4%)	18/179 (10,1%)	1,43 [0,82; 2,50]	0,213	-

	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,447297 (df = 1) P = 0,229				1,75 [1,09; 2,81]	0,0195	16 [9; 85]
Ból głowy	Badanie 205	16 tygodni	11/100 (11,0%)	10/96 (10,4%)	1,06 [0,48; 2,33]	0,895	-
	Badanie 302	16 tygodni	20/181 (11,0%)	26/179 (14,5%)	0,76 [0,44; 1,30]	0,324	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,434007 (df = 1) P = 0,51				0,84 [0,54; 1,32]	0,4597	-
Zmęczenie	Badanie 302	16 tygodni	31/181 (17,1%)	5/179 (2,8%)	6,13 [2,54; 15,04]	<0,0001	7 [5; 12]
Stan splątania	Badanie 205	16 tygodni	5/100 (5,0%)	5/96 (5,2%)	0,96 [0,31; 3,02]	0,947	-
	Badanie 302	16 tygodni	3/181 (1,7%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,39 [0,76; 71,50]	0,084	-
	Metaanaliza (Pooled odds ratio) Cochran Q = 2,370774 (df = 1) P = 0,1236				Peto OR=1,56 [0,51; 4,72]	0,4321	-
Drżenie	Badanie 205	16 tygodni	3/100 (3,0%)	2/96 (2,1%)	1,44 [0,29; 7,10]	0,685	-
	Badanie 302	16 tygodni	3/181 (1,7%)	4/179 (2,2%)	0,74 [0,19; 2,92]	0,692	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,317769 (df = 1) P = 0,573				0,98 [0,32; 3,00]	0,9672	-
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Badanie 205	16 tygodni	6/100 (6,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,48 [1,48; 37,83]	0,015	17 [9; 50]
	Badanie 302	16 tygodni	15/181 (8,3%)	5/179 (2,8%)	2,97 [1,15; 7,73]	0,023	19 [10; 122]
	Metaanaliza (Pooled odds ratio) Cochran Q = 1,044857 (df = 1) P = 0,3067				Peto OR=3,57 [1,62; 7,84]	0,0015	18 [11; 44]
Nudności	Badanie 302	16 tygodni	11/181 (6,1%)	7/179 (3,9%)	1,55 [0,64; 3,81]	0,346	-
Oslabienie	Badanie 205	16 tygodni	14/100 (14,0%)	9/96 (9,4%)	1,49 [0,69; 3,24]	0,316	-
	Badanie 302	16 tygodni	9/181 (5,0%)	4/179 (2,2%)	2,23 [0,74; 6,72]	0,165	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,31206 (df = 1) P = 0,5764				1,72 [0,90; 3,29]	0,1039	-

Amnezja	Badanie 205	16 tygodni	0/100 (0,0%)	1/96 (1,0%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,55]	0,307	-
Oslabienie pamieci	Badanie 302	16 tygodni	7/181 (3,9%)	3/179 (1,7%)	2,31 [0,66; 8,10]	0,207	-
Podwojne widzenie	Badanie 302	16 tygodni	12/181 (6,6%)	2/179 (1,1%)	5,93 [1,52; 23,49]	0,007	19 [10; 57]
Zaburzenia myslenia	Badanie 205	16 tygodni	8/100 (8,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,64 [1,86; 31,34]	0,005	13 [7; 26]
Zaburzenia uwagi	Badanie 302	16 tygodni	13/181 (7,2%)	4/179 (2,2%)	3,21 [1,13; 9,24]	0,027	21 [11; 161]
Niewyraźne widzenie	Badanie 302	16 tygodni	1/181 (0,6%)	3/179 (1,7%)	0,33 [0,05; 2,28]	0,310	-
Zaburzenia koordynacji	Badanie 302	16 tygodni	11/181 (6,1%)	3/179 (1,7%)	3,63 [1,11; 11,94]	0,031	23 [11; 218]
Zaburzenia chodu	Badanie 302	16 tygodni	6/181 (3,3%)	1/179 (0,6%)	5,93 [0,95; 37,35]	0,059	-
Zaburzenia mowy	Badanie 205	16 tygodni	5/100 (5,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,40 [1,26; 43,50]	0,027	20 [9; 97]
Zaburzenia wymowy	Badanie 302	16 tygodni	9/181 (5,0%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,65 [2,04; 28,67]	0,003	21 [11; 38]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, metaanalizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** częstości występowania zdarzeń niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w dawce 600 mg powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak:**

- rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (metaanaliza: RR=1,80, p=0,0097, NNH=14)
- zawroty głowy (metaanaliza: RR=2,39, p=0,0021, NNH=13)
- senność (metaanaliza: RR=1,75, p=0,0195, NNH=16)
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=3,57, p=0,0015, NNH=18)

Natomiast wyniki **analiz poszczególnych badań** wskazują na **istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących retygabine w dawce 600mg względem aktywnego placebo:**

- zmęczenie (RR=6,13, p<0,0001, NNH=7)
- podwojne widzenie (RR=5,93, p=0,007, NNH=19)
- zaburzenia myslenia (OR=7,64, p=0,005, NNH=13)
- zaburzenia uwagi (RR=3,21, p=0,027, NNH= 21)
- zaburzenia koordynacji (RR=3,63, p=0,031, NNH=23)

- zaburzenia mowy (OR=7,40, p=0,027, NNH=20)
- zaburzenia wymowy (OR=7,65, p=0,003, NNH=21).

Wyniki metaanalizy wskazują również, że stosowanie retygabiny w dawce 600 mg nie powoduje istotnie statystycznie wyższego niż aktywne placebo ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich, jak: ciężkie zdarzenie niepożądane, ból głowy, stan splątania, drżenie, osłabienie. Pod względem odsetka osób doświadczających tych zdarzeń w obu grupach – badanej i kontrolnej – wartości były dość zbliżone, przy czym w przypadku osłabienia różnice kształtowały się na poziomie około 4-3% na niekorzyść retygabiny.

Natomiast wyniki analiz poszczególnych badań wskazują, że stosowanie retygabiny w dawce 600 mg nie powoduje istotnie statystycznie wyższego niż aktywne placebo ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich, jak: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, zgon, nudności, amnezja, osłabienie pamięci, niewyraźne widzenie, zaburzenia chodu. Pod względem odsetka osób doświadczających tych zdarzeń w obu grupach – badanej i kontrolnej – wartości były dość zbliżone (różnice rzędu 1-3% na niekorzyść aktywnego placebo lub retygabiny) oprócz występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego – różnice kształtowały się na poziomie około 7% na niekorzyść retygabiny.

2. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 900 mg względem aktywnego placebo

Tabela 23. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 900 mg w porównaniu do aktywnego placebo

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Retygabina 900 mg/dobę n/N (%)	Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek AE	Badanie 302	16 tygodni	141/178 (79,2%)	118/179 (65,9%)	1,20 [1,06; 1,37]	0,005	8 [5; 25]
SAE	Badanie 205	16 tygodni	3/95 (3,2%)	8/96 (8,3%)	0,38 [0,11; 1,27]	0,126	-
	Badanie 302	16 tygodni	14/178 (8,0%)	7/179 (4,0%)	2,01 [0,86; 4,75]	0,113	-
	Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 4,359672 (df = 1) P = 0,0368				0,94 [0,18; 4,79]	0,937	-
Rezygnacja z leczenia z powodu AE	Badanie 205	16 tygodni	19/95 (20,0%)	12/96 (12,5%)	1,60 [0,84; 3,09]	0,161	-
	Badanie 302	16 tygodni	46/178 (26,0%)	14/179 (8,0%)	3,30 [1,91; 5,78]	<0,0001	6 [4; 10]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,688856 (df = 1) P = 0,1011				2,52 [1,65; 3,85]	<0,0001	7 [5; 13]
Zgon	Badanie 205	16 tygodni	0/95 (0,0%)	0/96 (0,0%)	-	-	-
	Badanie 302	16 tygodni	1/178 (0,6%)	1/179 (0,6%)	1,01 [0,11; 9,59]	0,997	-
Zawroty głowy	Badanie 205	16 tygodni	17/95 (17,9%)	4/96 (4,2%)	4,29 [1,59; 11,87]	0,003	8 [5; 20]
	Badanie 302	16 tygodni	47/178 (26,4%)	12/179 (6,7%)	3,94 [2,20; 7,15]	<0,0001	6 [4; 9]

	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,019662 (df = 1) P = 0,8885				4,03 [2,39; 6,78]	<0,0001	6 [5; 9]
Senność	Badanie 205	16 tygodni	20/95 (21,1%)	6/96 (6,3%)	3,37 [1,47; 7,88]	0,003	7 [5; 19]
	Badanie 302	16 tygodni	47/178 (26,4%)	18/179 (10,1%)	2,63 [1,61; 4,34]	<0,0001	7 [5; 12]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,238009 (df = 1) P = 0,6256				2,81 [1,82; 4,34]	<0,0001	7 [5; 11]
Ból głowy	Badanie 205	16 tygodni	15/95 (15,8%)	10/96 (10,4%)	1,52 [0,73; 3,16]	0,272	-
	Badanie 302	16 tygodni	31/178 (17,4%)	26/179 (14,5%)	1,20 [0,75; 1,93]	0,457	-
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,267979 (df = 1) P = 0,6047				1,29 [0,86; 1,92]	0,2194	-
Zmęczenie	Badanie 302	16 tygodni	27/178 (15,2%)	5/179 (2,8%)	5,43 [2,23; 13,43]	<0,0001	9 [6; 15]
Stan splątania	Badanie 205	16 tygodni	8/95 (8,4%)	5/96 (5,2%)	1,62 [0,58; 4,56]	0,379	-
	Badanie 302	16 tygodni	9/178 (5,1%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,78 [2,08; 29,17]	0,002	20 [11; 38]
	Metaanaliza (pooled odds ratio) Cochran Q = 3,05951 (df = 1) P = 0,0803				Peto OR=3,17 [1,35; 7,46]	0,0083	23 [13; 83]
Drżenie	Badanie 205	16 tygodni	10/95 (10,5%)	2/96 (2,1%)	5,05 [1,29; 20,20]	0,017	12 [7; 56]
	Badanie 302	16 tygodni	16/178 (9,0%)	4/179 (2,2%)	4,02 [1,45; 11,31]	0,006	15 [9; 47]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,059127 (df = 1) P = 0,8079				4,37 [1,83; 10,44]	0,0009	14 [9; 28]
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Badanie 205	16 tygodni	7/95 (7,4%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,97 [1,77; 35,93]	0,007	14 [7; 30]
	Badanie 302	16 tygodni	13/178 (7,3%)	5/179 (2,8%)	2,61 [0,99; 6,93]	0,052	-
	Metaanaliza (pooled odds ratio) Cochran Q = 1,569209 (df = 1) P = 0,2103				Peto OR=3,53 [1,58; 7,87]	0,002	19 [11; 47]
Nudności	Badanie 302	16 tygodni	12/178 (6,7%)	7/179 (3,9%)	1,72 [0,72; 4,17]	0,234	-
Oslabienie	Badanie 205	16 tygodni	18/95 (18,9%)	9/96 (9,4%)	2,02 [0,98; 4,23]	0,058	-

	Badanie 302	16 tygodni	12/178 (6,7%)	4/179 (2,2%)	3,02 [1,05; 8,75]	0,040	23 [11; 430]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,345756 (df = 1) P = 0,5565				2,33 [1,25; 4,33]	0,008	16 [10; 55]
Amnezja	Badanie 205	16 tygodni	5/95 (5,3%)	1/96 (1,0%)	5,05 [0,80; 32,33]	0,095	-
Oslabienie pamieci	Badanie 302	16 tygodni	11/178 (6,2%)	3/179 (1,7%)	3,69 [1,13; 12,14]	0,029	23 [11; 186]
Podwojne widzenie	Badanie 302	16 tygodni	10/178 (5,6%)	2/179 (1,1%)	5,03 [1,26; 20,24]	0,019	23 [12; 112]
Zaburzenia myslenia	Badanie 205	16 tygodni	10/95 (10,5%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=8,25 [2,32; 29,39]	0,001	10 [6; 18]
Zaburzenia uwagi	Badanie 302	16 tygodni	10/178 (5,6%)	4/179 (2,2%)	2,51 [0,85; 7,47]	0,100	-
Niewyrazne widzenie	Badanie 302	16 tygodni	9/178 (5,1%)	3/179 (1,7%)	3,02 [0,90; 10,19]	0,077	-
Zaburzenia koordynacji	Badanie 302	16 tygodni	9/178 (5,1%)	3/179 (1,7%)	3,02 [0,90; 10,19]	0,077	-
Zaburzenia chodu	Badanie 302	16 tygodni	9/178 (5,1%)	1/179 (0,6%)	9,05 [1,51; 55,00]	0,010	23 [12; 75]
Zaburzenia mowy	Badanie 205	16 tygodni	12/95 (12,6%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=8,45[2,63; 27,11]	0,0003	8 [5; 14]
Zaburzenia wymowy	Badanie 302	16 tygodni	3/178 (1,7%)	0/179 (0,0%)	Peto OR=7,52 [0,78; 72,71]	0,082	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ^ zgon niezwiązany z leczeniem (nastąpił zanim pacjent przyjął pierwszą dawkę leku). W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, metaanalizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyn ki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** częstości występowania zdarzeń niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w dawce 900 mg powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:**

- rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza: RR=2,5, p<0,0001, NNH=7)
- zawroty głowy (metaanaliza: RR=4,03, p<0,0001, NNH=6)
- senność (metaanaliza: RR=2,81, p<0,0001, NNH=7)
- stan splątania (metaanaliza: OR=3,17, p=0,0083, NNH=23)
- drżenie (metaanaliza: RR=4,37, p=0,0009, NNH=14)
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=3,53, p=0,002, NNH=19)
- osłabienie (metaanaliza: RR=2,33, p=0,008, NNH=16)

Natomiast wyniki **analiz poszczególnych badań** wskazują na **istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących retygabiny w dawce 900mg względem aktywnego placebo:**

- jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (RR=1,20, p=0,005, NNH=8)
- zmęczenie (RR=5,43, p<0,0001, NNH=9)
- osłabienie pamięci (RR=3,69, p=0,029, NNH=23)
- podwójne widzenie (RR=5,03, p=0,019, NNH=23)
- zaburzenia myślenia (OR=8,25, p=0,001, NNH=10)
- zaburzenia chodu (RR=9,05, p=0,010, NNH=23)
- zaburzenia mowy (OR=8,45, p=0,0003, NNH=8)

Wyniki metaanalizy wskazują również, że stosowanie retygabiny w dawce 900 mg nie powoduje istotnie statystycznie wyższego niż aktywne placebo ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich, jak: ciężkie zdarzenie niepożądane (różnica na niekorzyść placebo rzędu 5% w badaniu o mniejszej liczebności populacji, różnica na niekorzyść retygabiny rzędu 4% w badaniu o większej liczebności populacji), ból głowy (różnica rzędu 3-5% na niekorzyść retygabiny w obu analizowanych badaniach).

Natomiast wyniki analiz poszczególnych badań wskazują, że stosowanie retygabiny w dawce 900 mg nie powoduje istotnie statystycznie wyższego niż aktywne placebo ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich, jak: zgon, nudności, amnezja, zaburzenia uwagi, niewyraźne widzenie, zaburzenia koordynacji, zaburzenia wymowy (różnica rzędu ok. 3-5% na niekorzyść retygabiny we wszystkich wymienionych powikłaniach).

3. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 1200 mg względem aktywnego placebo

Tabela 24. Analiza profilu bezpieczeństwa retygabiny w dobowej dawce 1200 mg w porównaniu do aktywnego placebo

Analizowany parametr	Badanie	Czas trwania	Retygabina 1200mg/dobę n/N (%)	Aktywne placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek AE	Badanie 301	18 tygodni	140/153 (91,5%)	129/152 (84,9%)	1,08 [0,99; 1,18]	0,073	-
SAE	Badanie 205	16 tygodni	10/106 (9,4%)	8/96 (8,3%)	1,13 [0,48; 2,69]	0,785	-
	Badanie 301	18 tygodni	19/153 (12,4%)	8/152 (5,3%)	2,36 [1,09; 5,15]	0,028	14 [8; 123]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 1,462361 (df = 1) P = 0,2266					1,73 [0,97; 3,10]	0,065
Rezygnacja z leczenia z powodu AE	Badanie 205	16 tygodni	31/106 (29,2%)	12/96 (12,5%)	2,34 [1,30; 4,29]	0,004	6 [4; 18]
	Badanie 301	18 tygodni	41/153 (26,8%)	13/152 (8,6%)	3,13 [1,78; 5,60]	<0,0001	6 [4; 11]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,464905 (df = 1) P = 0,4953					2,74 [1,80; 4,17]	<0,0001
Zgon	Badanie 205	16 tygodni	0/106 (0,0%)	0/96 (0,0%)	-	-	-
	Badanie 301	18 tygodni	1/153 (0,7%)	1/152 (0,6%)	0,99 [0,10; 9,47]	0,996	-
Zawroty głowy	Badanie 205	16 tygodni	19/106 (17,9%)	4/96 (4,2%)	4,30 [1,61; 11,79]	0,002	8 [5; 19]

	Badanie 301	18 tygodni	62/153 (40,5%)	21/152 (13,8%)	2,93 [1,91; 4,57]	<0,0001	4 [3; 6]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,446309 (df = 1) P = 0,5041				3,16 [2,10; 4,75]	<0,0001	5 [4; 7]
Senność	Badanie 205	16 tygodni	24/106 (22,6%)	6/96 (6,3%)	3,62 [1,61; 8,36]	0,001	7 [4; 15]
	Badanie 301	18 tygodni	48/153 (31,4%)	27/152 (17,8%)	1,77 [1,17; 2,68]	0,006	8 [5; 26]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 2,263905 (df = 1) P = 0,1324				2,12 [1,46; 3,07]	<0,0001	7 [5; 14]
Ból głowy	Badanie 205	16 tygodni	18/106 (17%)	10/96 (10,4%)	1,63 [0,81; 3,33]	0,179	-
	Badanie 301	18 tygodni	19/153 (12,4%)	28/152 (18,4%)	0,67 [0,40; 1,14]	0,147	-
	Metaanaliza (random effects) Cochran Q = 3,699123 (df = 1) P = 0,0544				1,01 [0,43; 2,40]	0,977	-
Zmęczenie	Badanie 301	18 tygodni	24/153 (15,7%)	12/152 (7,9%)	1,99 [1,05; 3,80]	0,035	13 [7; 180]
Infekcje układu moczowego	Badanie 301	18 tygodni	18/153 (11,8%)	13/152 (8,6%)	1,38 [0,71; 2,68]	0,354	-
Ataksja	Badanie 301	18 tygodni	18/153 (11,8%)	6/152 (3,9%)	2,98 [1,26; 7,14]	0,011	13 [7; 53]
Grypa	Badanie 301	18 tygodni	12/153 (7,8%)	8/152 (5,3%)	1,49 [0,64; 3,46]	0,364	-
Zaparcie	Badanie 301	18 tygodni	9/153 (5,9%)	3/152 (2,0%)	2,98 [0,89; 10,05]	0,080	-
Zaburzenia równowagi	Badanie 301	18 tygodni	9/153 (5,9%)	1/152 (0,7%)	8,94 [1,49; 54,29]	0,011	20 [10; 66]
Trudności z rozpoczęciem oddawania moczu	Badanie 301	18 tygodni	9/153 (5,9%)	1/152 (0,7%)	8,94 [1,49; 54,29]	0,011	20 [10; 66]
Wymioty	Badanie 301	18 tygodni	8/153 (5,2%)	8/152 (5,3%)	0,99 [0,40; 2,50]	0,989	-
Niepokój	Badanie 301	18 tygodni	8/153 (5,2%)	4/152 (2,6%)	1,99 [0,65; 6,10]	0,244	-
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Badanie 301	18 tygodni	8/153 (5,2%)	2/152 (1,3%)	3,97 [0,97; 16,38]	0,055	-
Dezorientacja	Badanie 301	18 tygodni	8/153 (5,2%)	1/152 (0,7%)	7,95 [1,32; 48,69]	0,019	22 [11; 102]
Stan splątania	Badanie 205	16 tygodni	24/106 (22,6%)	5/96 (5,2%)	4,35 [1,81; 10,72]	0,0004	6 [4; 13]
	Badanie 301	18 tygodni	22/153 (14,4%)	3/152 (2,0%)	7,29 [2,39; 22,56]	<0,0001	9 [6; 15]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,458449 (df = 1) P = 0,4983				5,42 [2,62; 11,20]	<0,0001	7 [6; 11]

Drżenie	Badanie 205	16 tygodni	12/106 (11,3%)	2/96 (2,1%)	5,43 [1,41; 21,39]	0,010	11 [6; 39]
	Badanie 301	18 tygodni	17/153 (11,1%)	6/152 (3,9%)	2,81 [1,18; 6,78]	0,018	14 [8; 76]
	Metaanaliza (fixed effects) Cochran Q = 0,565838 (df = 1) P = 0,4519				3,49 [1,62; 7,51]	0,0014	13 [8; 28]
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Badanie 205	16 tygodni	15/106 (14,2%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,75 [2,71; 22,17]	0,0001	8 [5; 12]
	Badanie 301	18 tygodni	9/153 (5,9%)	4/152 (2,6%)	2,24 [0,75; 6,74]	0,161	-
	Metaanaliza (Pooled odds ratio) Cochran Q = 2,589016 (df = 1) P = 0,1076				Peto OR=4,29 [2,00; 9,19]	0,0002	14 [9; 26]
Nudności	Badanie 301	18 tygodni	16/153 (10,5%)	10/152 (6,6%)	1,59 [0,76; 3,34]	0,226	-
Oslabienie	Badanie 205	16 tygodni	14/106 (13,2%)	9/96 (9,4%)	1,41 [0,65; 3,06]	0,393	-
Amnezja	Badanie 205	16 tygodni	12/106 (11,3%)	1/96 (1,0%)	10,87 [1,88; 64,64]	0,003	10 [6; 24]
Oslabienie pamięci	Badanie 301	18 tygodni	12/153 (7,8%)	7/152 (4,6%)	1,70 [0,71; 4,10]	0,243	-
Podwójne widzenie	Badanie 301	18 tygodni	10/153 (6,5%)	4/152 (2,6%)	2,48 [0,84; 7,37]	0,104	-
Zaburzenia myślenia	Badanie 205	16 tygodni	9/106 (8,5%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,28[1,91; 27,65]	0,004	12 [7; 23]
Zaburzenia uwagi	Badanie 301	18 tygodni	8/153 (5,2%)	1/152 (0,7%)	7,95 [1,32; 48,69]	0,02	22 [11; 102]
Niewyraźne widzenie	Badanie 301	18 tygodni	18/153 (11,8%)	4/152 (2,6%)	4,47 [1,63; 12,41]	0,002	11 [7; 28]
Zaburzenia chodu	Badanie 301	18 tygodni	10/153 (6,5%)	3/152 (2,0%)	3,31 [1,01; 11,01]	0,049	22 [11; 4200]
Zaburzenia mowy	Badanie 205	16 tygodni	17/106 (16,0%)	0/96 (0,0%)	Peto OR=7,93 [2,94; 21,38]	<0,0001	7 [5; 10]
	Badanie 301	18 tygodni	13/153 (8,5%)	0/152 (0,0%)	Peto OR=7,97 [2,63; 24,16]	0,0002	12 [8; 20]
	Metaanaliza (Pooled odds ratio) Cochran Q = 0,000042 (df = 1) P = 0,9948				Peto OR=7,95 [3,79; 16,65]	<0,0001	9 [7; 13]
Zaburzenia wymowy	Badanie 301	18 tygodni	19/153 (12,4%)	3/152 (2,0%)	6,29 [2,05; 19,67]	0,0004	10 [6; 20]

* obliczono na podstawie dostępnych danych, ^ zgon otyłego pacjenta z chorobą nadciśnieniową naczyń krwionośnych i umiarkowaną hiperglikemią na czczo, z powodu wystąpienia ketoacydozy cukrzycowej, został uznany jako prawdopodobnie związany z leczeniem, ^^ zgon z powodu zapaści płuc z niewydolnością oddechową, uznany za niezwiązany z leczeniem.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, metaanalizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki **metaanalizy** częstości występowania zdarzeń niepożądanych świadczą o tym, że **stosowanie retygabiny w dawce 1200 mg powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak:**

- rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza: RR=2,74, p<0,0001, NNH=6)
- zawroty głowy (metaanaliza: RR=3,16, p<0,0001, NNH=5)
- senność (metaanaliza: RR=2,12, p<0,0001, NNH=7)
- stan splątania (metaanaliza: RR=5,42, p<0,0001, NNH=7)
- drżenie (metaanaliza: RR=3,49, p=0,0014, NNH=13)
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=4,29, p=0,0002, NNH=14)
- zaburzenia mowy (metaanaliza: OR=7,95, p<0,0001, NNH=9)

Natomiast wyniki **analiz poszczególnych badań** wskazują na **istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących retygabiny w dawce 1200mg względem aktywnego placebo:**

- ciężkie zdarzenie niepożądane (tylko w badaniu 301: RR=2,36, p=0,028, NNH=14)
- zmęczenie (RR=1,99, p=0,035, NNH=13)
- atakseja (RR=2,98, p=0,011, NNH=13)
- zaburzenia równowagi (RR=8,94, p=0,011, NNH= 20)
- trudności z rozpoczęciem oddawania moczu (RR=8,94, p=0,011, NNH=20)
- dezorientacja (RR=7,95, p=0,019, NNH=22)
- amnezja (RR=10,87, p=0,003, NNH=10)
- zaburzenia myślenia (OR=7,28, p=0,004, NNH=12)
- zaburzenia uwagi (RR=7,95, p=0,02, NNH=22)
- niewyraźne widzenie (RR=4,47, p=0,002, NNH=11)
- zaburzenia chodu (RR=3,31, p=0,049, NNH=22)
- zaburzenia wymowy (RR=6,29, p=0,0004, NNH=10)

Wyniki metaanalizy wskazują również, że **stosowanie retygabiny w dawce 1200 mg nie powoduje istotnie statystycznie wyższego niż aktywne placebo ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich, jak: ciężkie zdarzenie niepożądane** (różnica na niekorzyść retygabiny rzędu 1% w badaniu o mniejszej liczebności pacjentów i 7% w badaniu o większej liczebności pacjentów) i **ból głowy** (różnica rzędu 6% na niekorzyść retygabiny w jednym badaniu i 6% na korzyść retygabiny w drugim badaniu).

Natomiast wyniki **analiz poszczególnych badań** wskazują, że **stosowanie retygabiny w dawce 1200 mg nie powoduje istotnie statystycznie wyższego niż aktywne placebo ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich, jak: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane** (różnica ok. 6,5% na niekorzyść retygabiny), **zgon** (brak różnic między grupami), **infekcje układu moczowego** (różnica rzędu ok. 3% na niekorzyść retygabiny), **grypa** (różnica rzędu ok. 2,5% na niekorzyść retygabiny), **zaparcia** (różnica rzędu ok. 4% na niekorzyść retygabiny), **wymioty** (brak różnic między grupami), **niepokój** (różnica rzędu ok. 2,5% na niekorzyść retygabiny), **bolesne lub utrudnione oddawanie moczu** (różnica rzędu ok. 4% na niekorzyść retygabiny), **nudności** (różnica rzędu ok. 4% na niekorzyść retygabiny), **osłabienie** (różnica rzędu ok. 4% na niekorzyść retygabiny), **osłabienie pamięci** (różnica rzędu ok. 3% na niekorzyść retygabiny), **podwójne widzenie** (różnica rzędu ok. 4% na niekorzyść retygabiny).

Dodatkowe informacje z badań 205, 301 oraz 302 nieuwzględnione w AW

Zgodnie z treścią raportu *Craig 2011*, jego autorzy zwrócili się do wnioskodawcy o dodatkowe szczegółowe informacje na temat zaburzeń psychicznych, w tym nastroju, raportowanych w czasie trwania badań 205, 301 oraz 302. Dane te wskazują, że 20,8% pacjentów stosujących retygabinę doświadczało różnego rodzaju zaburzeń psychicznych w porównaniu do 12,9% pacjentów stosujących aktywne placebo i wynik ten był istotny statystycznie. Ponadto, stwierdzono efekt zależny od dawki: odsetek pacjentów raportujących zaburzenia psychiczne wzrastał wraz z dawką i przy dawce 1200mg retygabiny wynosił 30,1%. Natomiast podawanie retygabiny wydaje się nie mieć związku ze zwiększonym ryzykiem rozwoju depresji. Szczegółowe informacje na temat zaburzeń nastroju w badaniach 205, 301 oraz 302 prezentuje tabela poniżej.

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, w tym zaburzeniami nastroju

	Liczba (%) pacjentów				
	Placebo (N=427)	Retygabina 600mg/d (N=281)	Retygabina 900mg/d (N=273)	Retygabina 1200mg/d (N=259)	Retygabina ogólnie (N=813)
Zaburzenia psychiczne					
Jakiegokolwiek zaburzenie	55 (12,9%)	40 (14,2%)	51 (18,7%)	78 (30,1%)	169 (20,8%)
RR		1,10 (0,75; 1,61)	1,45 (1,02; 2,06)	2,34 (1,72; 3,18)	1,61 (1,22; 2,14)
Niepokój	8 (1,9%)	7 (2,5%)	5 (1,8%)	12 (4,6%)	24 (3,0%)
Nerwowość	6 (1,4%)	3 (1,1%)	2 (0,7%)	4 (1,5%)	9 (1,1%)
Depresja	14 (3,3%)	1 (0,4%)	3 (1,1%)	2 (0,8%)	6 (0,7%)
Nastrój euforyczny	0	1 (0,4%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)	4 (0,5%)
Niestabilność	0	0	1 (0,4%)	2 (0,8%)	3 (0,4%)
Wahania nastroju	1 (0,2%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	3 (0,4%)
Zmiana nastroju	0	0	0	2 (0,8%)	2 (0,2%)
Nastrój depresyjny	1 (0,2%)	1 (0,4%)	0	0	1 (0,1%)
Zaburzenia nastroju z powodu ogólnie stanu zdrowia	1 (0,2%)	0	0	0	0

3.3.2.3. Wyniki analizy klinicznej: retygabina w otwartej fazie badań 205, 301 oraz 302 – badania 212, 303 i 304

Wnioskodawca w AW przedstawił również wyniki trzech otwartych badań OLE (ang. *Open-Label Extension study*) będących przedłużeniem badań 205, 301 oraz 302, przy czym oprócz publikacji *Craig 2011* oparł się na abstraktach z czasopism lub konferencyjnych. Poniżej przedstawione są natomiast informacje na temat przedmiotowych badań OLE na podstawie wyłącznie publikacji *Craig 2011*, a także *EPAR* jako najbardziej wiarygodnych.

Po zakończeniu okresu podwójnie zaślepionego, pacjenci uczestniczący w badaniach 205, 301 oraz 302 (niezależnie, czy pochodzili z grupy retygabiny czy placebo) mogli uczestniczyć w trzech badaniach OLE, odpowiednio w badaniu 212, 303 oraz 304. Wszyscy pacjenci otrzymywali retygabinę w dawce 600mg, 900mg lub 1200mg i oceniani byli przez 32 miesiące lub dłużej. Pierwszorzędownym punktem końcowym tych badań było bezpieczeństwo i tolerancja długoterminowego stosowania retygabiny, drugorzędowymi – długoterminowa skuteczność, nasilenie napadów padaczkowych i/lub jakość życia. Prowadzenie takich badań jest typową praktyką, której celem jest ocena leczenia w perspektywie długoterminowej, jednak ich metodologia sprawia, że obciążone są ryzykiem błędu w selekcji pacjentów oraz ocenie efektów leczenia.

Badanie 212 zostało ukończone w lutym 2002 roku, natomiast badanie 304 oraz 305 nadal trwały w czasie oceny rejestracyjnej leku w ramach procedury centralnej (raport *EPAR* pochodzi z czerwca 2011 roku, raport *Craig 2011* – z kwietnia 2011 roku). Poniżej przedstawiona jest ich charakterystyka.

Badanie 212

Do badania OLE 212 będącego kontynuacją badania 205, włączono 222 pacjentów (79,5% pacjentów, którzy ukończyli badanie 205 i 70% pacjentów jako pierwszych zrekrutowanych do badania 205). Pacjenci byli doprowadzani do odpowiedniej dawki retygabiny (z grupy placebo) lub pozostawiali na dawce retygabiny

ustalanej w fazie podtrzymania. Okres obserwacji trwał 12 miesięcy. Raport *Craig 2011* podaje, że nie było jasne, dlaczego część pacjentów, którzy ukończyli badanie 205, nie weszło do badania 212. Oceniano odsetek odpowiedzi (analiza post-hoc), częstość napadów padaczkowych (odsetek odpowiedzi oraz % zmiana), proporcję pacjentów bez napadów padaczkowych oraz jakość życia.

Badanie 303

Do badania OLE 303 włączono 181 pacjentów (81% pacjentów, którzy ukończyli badanie 301 i 73% pacjentów jako pierwszych zrekrutowanych do badania 301). Pacjenci otrzymujący w badaniu 301 placebo doprowadzani byli do dawki 1200mg retygabiny, pacjenci z grupy retygabiny pozostawiani byli na dawce 1200mg. Okres obserwacji wynosił 32 miesiące. Oceniane parametry i sposób ich oceny były podobne jak w badaniu 212.

Badanie 304

Do badania OLE 304 włączono 375 pacjentów (92% pacjentów, którzy ukończyli badanie 302, 76% pacjentów jako pierwszych zrekrutowanych do badania 302). Pacjenci z grupy placebo w badaniu 302 byli doprowadzani do dawki 600mg lub 900mg retygabiny, pacjenci z grupy retygabiny pozostawiani byli na dotychczasowych dawkach leku. Okres obserwacji wynosił 32 miesiące. Oceniane parametry i sposób ich oceny były podobne jak w badaniu 212.

Wyniki skuteczności

Liczba pacjentów pozostających na danej dawce w czasie obserwacji

Zintegrowane wyniki podaje tabela poniżej. W 12 miesiącu obserwacji 58% pacjentów nadal przyjmowała retygabinę, jednak do 2 roku liczba ta zmalała do 41%. Ponadto, wyniki te dotyczą wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli badania OLE, a nie wszystkich pacjentów zrandomizowanych do grupy retygabiny w czasie wcześniejszych badań podwójnie zaślepionych.

Tabela 26. Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta na retygabinie w czasie badania

Liczba pacjentów*	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie (%)**	Prawdopodobieństwo (%) pozostania pacjenta na retygabinie w czasie badania***						
		Miesiące						
		1	3	6	9	12	24	28
OLE 212								
222	133 (59,9)	96,8%	87,7%	79,9%	68,3%	53,3%	n/d	n/d
OLE 303								
181	92 (50,8)	92,3%	85,1%	76,2%	68,0%	61,9%	51,8%	49,2%
OLE 304								
375	242 (64,5)	91,7%	85,6%	73,9%	65,1%	58,1%	41,1%	35,6%
Wyniki zintegrowane: badanie 212, 303 i 304								
778	467 (60%)	93,3%	86,1%	76,1%	66,7%	57,7%	40,9%	36,7%

*wszyscy pacjenci razem z wcześniejszej fazy podwójnie zaślepionej, **pacjenci, którzy przegrali badanie do 02.10.2009, *** ocena na podstawie szacowań Kaplan-Meier, czas trwania od pierwszej dawki w fazie otwartej do daty zmniejszenia dawki

W raporcie *Craig 2011* przedstawiona jest także kalkulacja odsetka pacjentów, którzy weszli do badań OLE, w oparciu o zrandomizowaną dawkę retygabiny – szczegóły podaje tabela poniżej. Wyniki świadczą o tym, że największy odsetek pacjentów był w grupie placebo, a najmniejszy w grupie 1200mg retygabiny wskazując na to, że w tej populacji bezpieczeństwo stosowania leku jest bardzo ważną kwestią.

Tabela 27. Proporcja zrandomizowanych pacjentów w badaniach OLE w oparciu o dawkę retygabiny

Placebo			600mg/d		900mg/d		1200mg/d	
B. 205	B. 301	B. 302	B. 205	B. 302	B. 205	B. 302	B. 205	B. 301
Liczba pacjentów, którzy ukończyli RCT i zostali włączeni do badań OLE								
57/75 (76%)	102/127 (80,3%)	140/153 (91,5%)	62/75 (82,7%)	127/135 (94,1%)	53/67 (79,1%)	109/121 (90,1%)	50/62 (80,6%)	79/97 (81,4%)
W sumie			W sumie		W sumie		W sumie	
299/355 (84,2%)			189/201 (90,0%)		162/188 (86,2%)		129/159 (81,1%)	
Liczba pacjentów włączonych do badań OLE w porównaniu do liczby pacjentów oryginalnie zrandomizowanych do RCT								

57/97 (58,8%)	102/152 (67,1%)	140/179 (78,2%)	62./101 (61,4%)	127/181 (70,2%)	53/95 (55,8%)	109/179 (60,9%)	50/106 (47,1%)	79/154 (51,3%)
W sumie			W sumie		W sumie		W sumie	
299/428 (69,9%)			189/282 (67,0%)		162/274 (59,1%)		129/260 (49,6%)	
Liczba pacjentów pozostających w badaniach OLE na danej dawce w 12 miesiącu								
			106/282 (37,6%)		92/274 (33,6%)		78/260 (30,0%)	

Odsetek odpowiedzi

Poniższa tabela przedstawia kalkulację odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie w badaniach OLE w poszczególnych okresach czasu, przy czym obliczenia odnoszą się do oryginalnie zrandomizowanej liczby pacjentów do określonej dawki retygabiny w badaniach RCT.

Tabela 28. Procent pacjentów odpowiadających na leczenie w poszczególnych okresach czasu badań OLE jako procent oryginalnie zrandomizowanych pacjentów do oryginalnej dawki retygabiny.

Czas w badaniach OLE	600mg/d		900mg/d		1200mg/d	
	205	302	205	302	205	301
Badanie						
3 m	25,7%	35,9%	24,2%	31,8%	20,8%	27,9%
6 m	23,8%	30,9%	20,0%	29,1%	18,9%	29,2%
12 m	16,8%	23,8%	7,3%	21,8%	12,3%	20,1%
24 m		17,1%		12,8%		15,6%
32 m		5,0%		4,5%		4,5%

Jak widać, dla pacjentów, którzy tolerują i pozostają na ustalonej dawce retygabiny, dowody sugerują, że odpowiedź jest utrzymana, jakkolwiek ok. 70% pacjentów zrandomizowanych do retygabiny wycofała się z leczenia do 12 miesiąca i **ogólny odsetek odpowiedzi do 32 miesiąca wynosił ok. 5%.**

Kontrola padaczki, brak napadów padaczkowych

Dla pacjentów, którzy tolerowali i pozostali na zadanej dawce retygabiny, kontrola napadów padaczkowych utrzymana była w 20 miesiącu i 20% z tych pacjentów także osiągnęło 12-miesięczny okres czasu wolny od napadów padaczkowych.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Na prośbę autorów raportu *Craig 2011*, wnioskodawca dostarczył dane na temat śmiertelności oraz zdarzeń niepożądanych z badań OLE. Ogólnie, stwierdzono 18 zgonów: 14 związanych z leczeniem (3 pacjentów otrzymywało placebo i 11 retygabinę) i 4 niezwiązane z leczeniem. Zatem szacowany odsetek zgonów kształtuje się na poziomie 7,7 na 1000 pacjento-lat dla retygabiny i w odniesieniu do SUDEP – 4,5 na 1000 pacjento-lat.

Należy mieć ponadto na uwadze fakt, że w czasie badań OLE stwierdzany był niski odsetek pacjentów pozostających na leczeniu retygabiną w kolejnych odstępach czasu.

W odniesieniu do danych na temat zdarzeń niepożądanych w oparciu o oryginalną randomizację wynika, że ponad połowa oryginalnie przypisanych do retygabiny pacjentów doświadczała zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od 50,6% do 64,6%), pomiędzy 17,6% a 29,3% raportowała zaburzenia psychiatryczne i między 8,3% a 12,2% - zaburzenia ze strony nerek lub układu moczowego. Niewielki odsetek pacjentów doświadczył zaburzeń kardiologicznych (0,8% - 1,8%).

3.3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa: retygabina vs aktywne placebo

Charakterystyka Produktu Leczniczego Trobalt

ChPL wskazuje, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to zawroty głowy, senność i zmęczenie. Ponadto, w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech RCT, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych za pomocą aktywnego placebo działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i najczęściej występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Zaobserwowano wyraźną zależność od dawki w przypadku następujących zaburzeń: zawrotów głowy, senności, stanu splątania, afazji, zaburzeń koordynacji, drżeń, zaburzeń równowagi, zaburzeń pamięci, zaburzeń chodu, nieostrego widzenia i zaparc.

Działania niepożądane, które najczęściej powodowały przerwanie leczenia, obejmowały: zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i stan splątania.

Opis wybranych działań niepożądanych wg ChPL

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa działania niepożądane związane z zaburzeniami oddawania moczu, w tym zatrzymanie moczu, stwierdzono u 5% pacjentów leczonych retygabiną. Większość przypadków wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i nie zaobserwowano wyraźnej zależności od dawki.

W zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów leczonych retygabiną stan splątania odnotowano u 9% pacjentów, omamy u 2% pacjentów, a zaburzenia psychiatryczne u 1% pacjentów. Większość działań niepożądanych wystąpiła w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i wyraźną zależność od dawki zaobserwowano tylko w odniesieniu do stanu splątania.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL

Zatrzymanie moczu

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano zatrzymanie moczu, bolesne lub trudne oddawanie moczu i trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zazwyczaj w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Trobalt u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu; zaleca się, aby informować pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Odstęp QT

Badanie przewodzenia serca u zdrowych osobników wykazało, że retygabina stosowana w dawkach stopniowo zwiększanych do 1200 mg na dobę wywołała efekt wydłużenia odstępu QT. Średnie wydłużenie skorygowanego odstępu QT wynoszące do 6,7 ms (górną granicę jednostronnego 95% przedziału ufności 12,6 ms) zaobserwowano w okresie 3 godzin po podaniu leku. Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Trobalt z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT, jak również u pacjentów z potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem komór, hipokaliemią lub hipomagnezemią, a także u pacjentów rozpoczynających leczenie, którzy są w wieku 65 lat i powyżej.

U tych pacjentów zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Trobalt, a u pacjentów z początkowym skorygowanym odstępem QT >440 ms, EKG należy wykonać po uzyskaniu dawki podtrzymującej.

Zaburzenia psychiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem retygabiny obserwowano stan splątania, zaburzenia psychiatryczne i omamy. Objawy te zazwyczaj występowały w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia i często prowadziły do przerwania leczenia u doznających je pacjentów. Zaleca się informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia takich objawów.

Ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych aktywnym placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu produktu Trobalt. Dlatego pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko niepożądanych zdarzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zatrzymania moczu i migotania przedsionków może być zwiększone. Trobalt musi być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów i zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowej i podtrzymującej.

Napady padaczkowe związane z odstawieniem

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, Trobalt należy odstawiać stopniowo w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych. Zaleca się, aby dawkę

zmniejszać przez okres co najmniej 3 tygodni, chyba że względy bezpieczeństwa wymagają szybkiego odstawienia.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Wraz z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Trobalt, **decyzją CHMP, a następnie Komisji Europejskiej, podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do prowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie monitorowania pewnych efektów ubocznych występujących po zastosowaniu leku.** Działania te zostały wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) **w części – Plan Minimalizacji Ryzyka.** Tabela poniżej przedstawia podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących RMP produktu leczniczego Trobalt. Na uwagę zasługuje **obowiązek podmiotu przeprowadzenia badania epidemiologicznego oceniającego wpływ retygabiny na zaburzenia ze strony układu moczowego, w tym zatrzymania moczu (ChPL, EPAR).**

Tabela 29. Ryzyko i działania realizowane w ramach RMP.

Zagrożenia		Planowane lub wdrożone dodatkowe działania w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania retygabiny (oprócz monitorowania rutynowego)
Ryzyko rozpoznane znaczące	Zaburzenia oddawania moczu i zatrzymanie moczu	<ul style="list-style-type: none"> - Wprowadzenie kwestionariusza <i>follow-up</i> ukierunkowanego na zbieranie informacji o wystąpieniu tego typu działań niepożądanych. - Ocena zaburzeń układu moczowego w celu optymalizacji wykrywania oraz dokonania lepszej charakterystyki zaburzeń stwierdzanych podczas badań klinicznych. - Przeprowadzenie badania epidemiologicznego prospektywnego dotyczącego zaburzeń zatrzymania moczu. - Dystrybucja materiałów edukacyjnych dla lekarza w celu poinformowania o potencjalnym ryzyku zatrzymania moczu u pacjentów (przewodnik lekarza).
	Halucynacje i zaburzenia psychiatryczne	<ul style="list-style-type: none"> - Prowadzenie oceny wcześniej stosowanych terapii (historia choroby i lek skojarzony) mogących zwiększać ryzyko wystąpienia tych efektów. - Nadzór nad przerwami w leczeniu związanymi z wystąpieniem halucynacji i zaburzeń psychiatrycznych w badaniach klinicznych. - Ocena wpływu bardziej elastycznego zwiększania dawki leku na występowanie halucynacji i zaburzeń psychiatrycznych w badaniu RGB113905
	Przyrost masy ciała	<ul style="list-style-type: none"> - Kontrola przyrostu masy ciała w długoterminowych badaniach klinicznych. - Ocena potencjalnych skutków przyrostu masy ciała (np. zespół metaboliczny, nadciśnienie i choroby serca) na bazie danych opracowanych po wprowadzeniu do obrotu (faza rejestracyjna, w tym badania obserwacyjne)
Potencjalne zagrożenia znaczące	Wpływ na odstęp QT	<ul style="list-style-type: none"> - Wprowadzenie kwestionariusza <i>follow-up</i> ukierunkowanego na zbieranie informacji o wystąpieniu działań niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QT lub częstoskurczu komorowego. - Zwiększona kontrola EKG w badaniach klinicznych. - Monitorowanie zmian w zapisie EKG w okresie zwiększania dawki u zdrowych ochotników w badaniu nad modelem zmodyfikowanego uwalniania (RTG113215) - Dystrybucja materiałów edukacyjnych dla lekarzy w celu poinformowania o potencjalnym ryzyku przedłużenia odcinka QT przy przepisywaniu retygabiny z innym lekiem obciążonym ryzykiem wywołania takiego zaburzenia oraz konieczności sprawdzenia historii choroby pacjenta pod kątem ryzyka wystąpienia zaburzenia (przewodnik lekarza).
	Zaburzenia rytmu serca	<ul style="list-style-type: none"> - Prowadzenie telementrii przez 24 godzin po podaniu jednej dawki u zdrowych ochotników w badaniu RTG113215. - Zbiorczy przegląd raportów o zdarzeniach niepożądanych przeprowadzany co 6 miesięcy, informujących o wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, do włączenia i przeanalizowania w raporcie PSUR.
	Ryzyko wystąpienia wypadków wtórnie do niepożądanych działań psychiatrycznych	<ul style="list-style-type: none"> - Prowadzenie nadzoru nad raportami z wypadków/urazów w celu ustalenia, czy zaistniała przyczyna neuropsychiatryczna. - Monitorowanie rezygnacji z leczenia związanych z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony centralnego systemu nerwowego w badaniach klinicznych. - Badanie wpływu bardziej elastycznego zwiększania dawki w badaniu RGB113905 w celu poprawy tolerancji na poziomie centralnego układu nerwowego CNS oraz redukcji ryzyka wypadków.

	Podwyższone wyniki testów wątrobowych	- Wprowadzenie kwestionariusza follow-up ukierunkowanego na zbieranie informacji o wystąpieniu tego typu działań niepożądanych. - Dodatkowe monitorowanie prób wątrobowych w planowanych badaniach klinicznych. - Zbiorczy przegląd raportów informujący o wystąpieniu działań niepożądanych związanych z czynnością wątroby, przeprowadzany co 6 miesięcy.
	Ryzyko samobójstwa	- Wprowadzenie kwestionariusza <i>follow-up</i> ukierunkowanego na zbierania informacji o wystąpieniu działań w badaniach kontrolowanych placebo - Stosowanie skali Columbia w planowanych badaniach klinicznych
	Zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego	- Ocena na podstawie USG zmian na pęcherzyku żółciowym u zdrowych ochotników.
	Neutropenia	- Ciężkie i nieciężkie przypadki poziomu neutrofilii poniżej $0,1 \cdot 10^3$ mają być zgłoszone do GSK w ciągu 24 godzin. - Prowadzenie intensywnego nadzoru nad ciężkimi infekcjami, które doprowadziły do przerwania leczenia. - Ocena zjawisk hematologicznych w celu określenia potencjalnych czynników ryzyka.
Istotne brakujące informacje	Stosowanie w ciąży lub u kobiet karmiących piersią	Prowadzenie rejestrów ciąży w Stanach Zjednoczonych i w Europie (EURAP i NAAED)
	Stosowanie u osób starszych	- Aktywna rekrutacja pacjentów powyżej 65 roku życia do planowanych badań klinicznych w celu dokonania oceny skuteczności i tolerancji postaci leku o zmodyfikowanym uwalnianiu. - Ocena danych z badań ze wskazaniem neuralgii popółpaścowej obejmujących grupę pacjentów powyżej 65 roku życia. - Przeprowadzenie prospektywnego badania epidemiologicznego dotyczącego zatrzymania moczu, w tym ocena objawów ze strony układu moczowego w grupie pacjentów w podeszłym wieku. - Ocena chorób współistniejących związanych z zatrzymaniem moczu. - W przyszłych badaniach fazy III prowadzenie monitorowania parametrów farmakokinetycznych retygabiny (ocena wpływu zmiennych, takich jak wiek na klirens retygabiny)
	Stosowanie u młodzieży i dzieci	- Prowadzenie badania pediatrycznego zgodnie z planem badań pediatrycznych (PIP). - Monitorowanie spontanicznych zgłoszeń zastosowania <i>off-label</i>
	Stosowanie u osób z niewydolnością wątroby	- Działania rutynowe
	Stosowanie u osób z niewydolnością nerek	- Ocena aktywności farmakologicznej N2-glukuronidu i wpływu na kanały KCNQ1-5 oraz kanały GABA <i>in vitro</i> . - Klirens retygabiny będzie oceniany u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym leczonych za pomocą hemodializy oceniając farmakokinetykę retygabiny i N-acetylo-metylo retygabiny zarówno w dzień dializy i w dzień bez dializy.
	Potencjalna interakcja z lewetiracetamem	Prowadzenie badania oceniającego retygabinę w skojarzeniu z każdą z następujących monoterapii: karbamazepina/okskarbazepina, lamotrygina, lewetiracetam i kwas walproinowy u osób dorosłych z napadami częściowymi leczonych według elastycznego schematu dawkowania.

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił ponadto dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania retygabiny wyszukane m.in. na stronach internetowych agencji rejestracyjnych:

a) FDA (FDA 2010) – odnaleziono opracowanie z sierpnia 2010 roku (przed rejestracją leku w EU i USA), w którym profil bezpieczeństwa retygabiny oszacowano na podstawie 45 prób klinicznych obejmujących: 29 zakończonych badań fazy I, 5 badań fazy II, 2 badań fazy III, 6 długoterminowych badań otwartych, jednego programu terapeutycznego z użyciem niezarejestrowanego produktu, 2 badania dotyczące innych wskazań niż padaczka lekooporna. Baza obejmuje dane 1365 pacjentów z padaczką poddanych leczeniu retygabiną oraz 747 zdrowych ochotników uczestniczących w badaniach farmakologii klinicznej.

Zgony – do dnia 2 października 2009 roku zanotowano w sumie 19 zgonów u pacjentów biorących udział w próbach klinicznych dotyczących retygabiny:

A.15 zgonów związanych było z leczeniem (łącznie z programem terapeutycznym z użyciem niezarejestrowanego leku):

- 3 zgony u osób otrzymujących aktywne placebo (3/427, 0,7%) - wszystkie 3 wystąpiły w fazie wymuszonego zwiększania dawki,
- 12 zgonów u osób otrzymujących retygabinę (12/1365, 0,9%) - 2 z nich wystąpiły w fazie wymuszonego zwiększania dawki i 10 w fazie podtrzymującej,

B.4 zgony, które nastąpiły przed lub po rozpoczęciu przyjmowania retygabiny - nie były związane z leczeniem.

Najczęstszą przyczyną śmierci był nagły, niewyjaśniony zgon (SUDEP). Jedynie w przypadku 2 pacjentów otrzymujących aktywne placebo oraz 5 chorych leczonych retygabiną oceniono, że zgony nastąpiły z innych przyczyn.

Ciężkie zdarzenia niepożądane – spośród wszystkich pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych dotyczących retygabiny (Badania 205, 302 i 301), ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% badanych otrzymujących aktywne oraz u 9% przyjmujących retygabinę. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaliczanymi do ciężkich były konwulsje i zaburzenia psychiatryczne. Nie zaobserwowano wyraźnego związku częstości występowania konwulsji ze wzrostem dawki leku.

Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – spośród wszystkich pacjentów biorących udział w randomizowanych próbach klinicznych dotyczących retygabiny (Badania 205, 302 i 301), 11% badanych otrzymujących aktywne i 25% badanych przyjmujących retygabinę zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Przeważająca większość pacjentów przerwała leczenie w fazie wymuszonego zwiększania dawki leku. Zaobserwowano wzrost częstości rezygnacji z badania wraz ze wzrostem dawki retygabiny.

Działania niepożądane, na które należy szczególnie zwrócić uwagę:

- zaburzenia związane z układem moczowym oraz nerkami,
- anomalie rytmu serca oraz układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca,
- halucynacje oraz psychozy,
- zachowania oraz myśli samobójcze,
- pogorszenie objawów związanych z napadami padaczkowymi, stan epileptyczny oraz działania niepożądane związane z drgawkami,
- zaburzenia funkcjonowania wątroby,
- zaburzenia związane z mową i funkcjami kognitywnymi,
- neutropenia i infekcje.

b) URPL (URPL 2011) – firma GlaxoSmithKline w październiku 2011 roku wydała komunikat uzgodniony z URPL dotyczące sposobu przyjmowania leku opisanego w ChPL oraz ostrzeżeń odnośnie jego potencjalnych działań niepożądanych w obrębie układu moczowego, dotyczących zaburzeń rytmu serca (m.in. wydłużenie odcinka QT) oraz zaburzeń psychicznych. Opisano, że do tej pory w 45 zakończonych badaniach (fazy I, II i III) oceniających produkt leczniczy Trobalt uczestniczyło ponad 2000 pacjentów, w tym 1365 osób z padaczką. Wykazano, że lek jest ogólnie dobrze tolerowany, a najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter przemijający, są łagodne lub umiarkowane i występują podczas włączania produktu Trobalt zgodnie ze schematem dawkowania. Bardzo częste działania niepożądane były zależne od dawki i obejmowały: zawroty głowy, senność i uczucie zmęczenia.

3.3.2.5. Retygabina vs okskarbazepina jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego, do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, *Barcs 2000*, porównujące zastosowanie okskarbazepiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej.

Populacja poddana badaniu obejmowała pacjentów poniżej 16 roku życia: (wiek: 15-65 lat), jednak średnia wieku w badanych grupach wynosiła około 33-35 lat i była zbliżona do średniej wieku pacjentów biorących udział w badaniu 205 - około 34-38 lat oraz około 38 lat (badanie 302) i około 36-38 lat (badanie 301). Ponadto, badanie nad okskarbazepiną spełniało wszystkie pozostałe kryteria włączenia do porównania pośredniego z retygabiną przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo: średnia liczba napadów padaczkowych częściowych w fazie wstępnej wynosiła ≥ 4 napadów w ciągu miesiąca pomimo przyjmowania od 1 do 3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, dodatkowo, podobnie jak w badaniach, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo, było wieloośrodkowe i prowadzone w układzie równoległym. Badanie składało się z fazy wstępnej (podczas której określano wyjściową częstotliwość napadów

padaczkowych) oraz fazy podwójnie zamaskowanej (składającej się z fazy zwiększania dawki i fazy podtrzymującej). Przy ocenie metodologii i schematu prowadzonych badań stwierdzono jednak, że badania okskarbazepina vs aktywne placebo oraz retygabina vs aktywne placebo różnią się między sobą w kilku punktach: pacjenci w badaniu 205 przyjmowali 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, podczas gdy pacjenci w badaniu *Barcs 2000* przyjmowali dodatkowo 1-3 leków przeciwpadaczkowych; ponadto w badaniu 205 dopuszczano redukcję dawki dla wszystkich analizowanych dawek leku (600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę), podczas gdy w badaniu *Barcs 2000* dopuszczano redukcję dawki tylko w przypadku najwyższej dawki leku (2400 mg/dobę zredukowano do 1800 mg/dobę); natomiast badania 301 oraz 302 różniły się nieznacznie odnośnie wieku analizowanej populacji (18-75 lat, średnia wieku około 36-38 dla retygabiny vs 15-65 lat, średnia wieku około 33-35 lat dla okskarbazepiny), przy czym najistotniejsza wydawała się różnica w długości fazy podwójnie zaślepionej (czas podawania badanego leku) i tak w badaniach, w których podawano retygabinę wynosił on od 16 do 18 tygodni, natomiast w badaniu, w którym podawano okskarbazepinę - 28 tygodni. Czas leczenia okskarbazepiną w badaniu *Barcs 2000* był zatem 1,6-1,75 razy dłuższy niż czas leczenia retygabiną w badaniach 205, 301 oraz 302. Ze względu na duże różnice w czasie podawania leków w badaniach autorzy AW odstąpili od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między okskarbazepiną a retygabiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora, jakim było aktywne placebo.

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a okskarbazepiną w oparciu o badania nierandomizowane. Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania okskarbazepiny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205, 301 oraz 302, na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo. Zdecydowano się na wykorzystanie jedyne, zakwalifikowanego wstępnie badania klinicznego *Barcs 2000*.

Wyniki

W analizie skuteczności klinicznej brano pod uwagę odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, w odpowiedzi na leczenie okskarbazepiną w dawkach 600 mg/dobę, 1200 mg/dobę i 2400 mg/dobę lub podawanie aktywnego placebo. Porównanie skuteczności klinicznej stosowania okskarbazepiny względem aktywnego placebo przedstawiono (zgodnie z autorami publikacji *Barcs 2000*) jedynie dla całej, trwającej 28 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, w odniesieniu do trwającej 8 tygodni fazy wstępnej. Faza podwójnie zamaskowana składała się z 2 tygodni okresu zwiększania dawki, 24 tygodni fazy podtrzymującej i 2 tygodni fazy stopniowego zmniejszania dawki okskarbazepiny.

a) skuteczność

Obliczenia dla odsetka odpowiedzi na leczenie, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego świadczą o tym, że okskarbazepina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo, jeśli stosowana jest w dawkach: 600 mg/dobę (RB=2,11, $p=0,0008$, NNT=8), 1200 mg/dobę (RB=3,24, $p=0,0001$, NNT=4) i 2400 mg/dobę (RB=3,93, $p=0,0001$, NNT=3). Natomiast obliczenia dla odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe w czasie fazy leczenia podwójnie zamaskowanego świadczą o tym, że okskarbazepina jest istotnie bardziej skuteczna niż aktywne placebo, jeśli stosowana jest w dawkach: 1200 mg/dobę (RB=17,59, $p<0,0001$, NNT=11) oraz 2400 mg/dobę (RB=37,78, $p<0,0001$, NNT=5). Zatem skuteczność zależała od dawki.

b) bezpieczeństwo

- 600mg/d: okskarbazepina w dawce 600 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: zawroty głowy ($p=0,004$, NNH=9), senność ($p=0,04$, NNH=13), zmęczenie ($p=0,02$, NNH=13), podwójne widzenie ($p=0,004$, NNH=12), wymioty ($p=0,006$, NNH=12), zaburzenia chodu ($p=0,03$, NNH=24).

- 1200mg/d: okskarbazepina w dawce 1200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: zawroty głowy ($p<0,0001$, NNH=6), rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ($p<0,0001$, NNH=4), senność ($p=0,0002$, NNH=7), ataksja ($p=0,0003$, NNH=9), oczopląs ($p<0,0001$, NNH=7), podwójne widzenie ($p<0,0001$, NNH=4), wymioty ($p<0,0001$, NNH=5), zaburzenia chodu ($p=0,0005$, NNH=12), nudności

($p < 0,0001$, NNH=7), ból brzucha ($p = 0,009$, NNH=13), zaburzenia wzrokowe ($p = 0,002$, NNH=11), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego ($p = 0,0009$, NNH=12).

- 2400mg/d: okskarbazepina w dawce 2400 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: zawroty głowy ($p < 0,0001$, NNH=4), rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ($p < 0,0001$, NNH=2), senność ($p < 0,0001$, NNH=5), ataksja ($p < 0,0001$, NNH=4), oczopląs ($p < 0,0001$, NNH=6), podwójne widzenie ($p < 0,0001$, NNH=3), wymioty ($p < 0,0001$, NNH=4), zaburzenia chodu ($p < 0,0001$, NNH=8), drżenie ($p = 0,0009$, NNH=10), nudności ($p < 0,0001$, NNH=5), zaburzenia wzrokowe ($p < 0,0001$, NNH= 8), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego ($p < 0,0001$, NNH=9), zmęczenie ($p = 0,02$, NNH=13). Natomiast wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusowych.

3.3.2.6. Retygabina vs tiagabina jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego, do analizy klinicznej zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie tiagabiny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej.

Żadne z odnalezionych badań klinicznych nie spełniało jednak założonych kryteriów potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a tiagabiną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo z następujących powodów: rozpoznania choroby innego rodzaju niż padaczka lekooporna, przedziału wieku obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia (np. 12-77 lat lub 12-75 lat), średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu (np. ≥ 8 złożonych napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni lub ≥ 6 złożonych napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni lub ≥ 8 napadów prostych lub złożonych w czasie 12 tygodni), liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3, kwalifikacji pacjentów do badania na podstawie zadowalającej odpowiedzi na leczenie, braku punktów końcowych wspólnych z badaniami porównującymi retygabinę z aktywnym placebo (np. ocena neuropsychologiczna i EEG czy wyniki efektywności klinicznej przedstawiono osobno dla napadów padaczkowych prostych i złożonych, a nie ogólnie dla napadów padaczkowych częściowych, jak w przypadku retygabiny).

W związku z powyższym odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego retygabiny z tiagabiną przy wykorzystaniu aktywnego placebo jako wspólnego komparatora. Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a tiagabiną w oparciu o badania nierandomizowane. Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania tiagabiny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205, 302 i 301.

Jedynie badanie *Kälviäinen 1998*, mimo różnic w częstości napadów padaczkowych w fazie początkowej, zakwalifikowano jako najbardziej zbliżone do badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo. W badaniu brali udział pacjenci w wieku od 16-75 lat z padaczką lekooporną, doświadczający ≥ 8 napadów prostych lub złożonych w czasie 12 tygodni, pomimo przyjmowania 1-3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. Ze względu na powyższe podobieństwa w metodyce badań, zdecydowano się na porównanie efektywności klinicznej stosowania tiagabiny względem aktywnego placebo na podstawie wyników badania *Kälviäinen 1998*.

Wyniki

W badaniu *Kälviäinen 1998* porównywano stosowanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę z aktywnym jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej. Wyniki (zgodnie z autorami publikacji) przedstawiono dla trwającej 12 tygodni fazy podtrzymującej, w czasie której pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku, w odniesieniu do trwającej 8 tygodni fazy wstępnej. Faza podtrzymująca poprzedzona była trwającą 6 tygodni fazą zwiększania dawki, a po niej następowała trwająca 4 tygodnie faza zmniejszania dawki. Faza zwiększania dawki, faza podtrzymująca i faza zmniejszania dawki wchodziły w skład trwającej 22 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej. Analizowanymi punktami końcowymi były: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego. Wszystkie wyniki podano dla populacji ITT, czyli zrandomizowanych pacjentów, którzy rozpoczęli fazę podwójnie zamaskowaną.

a) skuteczność

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej tiagabiny w dawce 30 mg/dobę, a podawaniem w grupie kontrolnej aktywnego placebo odnośnie: odsetka odpowiedzi, czyli

proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych w czasie przyjmowania leku w ustalonej dawce 30 mg/dobę względem początkowej fazy badania ($p=0,169$) oraz odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego ($p=0,16$). Wykazano natomiast istotność statystyczną na korzyść tiagabiny w medianie procentowej redukcji częstości napadów padaczkowych – 12, 6 w grupie tiagabiny vs 0 w grupie placebo ($p,<0,05$).

b) bezpieczeństwo

Stosowanie tiagabiny w dawce 30 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do aktywnego placebo ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ($p=0,0002$, NNH=6), zawroty głowy ($p=0,005$, NNH=6) oraz stan splątania ($p=0,02$, NNH=16).

3.3.2.7. Retygabina vs gabapentyna jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu do analizy klinicznej zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie gabapentyny względem aktywnego placebo jako terapii wspomagającej w leczeniu padaczki lekoopornej.

Badania te nie spełniały jednak założonych kryteriów potrzebnych do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a gabapentyną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo z następujących powodów: przedziału wieku obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia (w dwóch badaniach wiek powyżej 12 lat i w jednym badaniu: 14-73 lat), wstępnej diagnozy, średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 częściowy napad padaczkowy w tygodniu (np. ≥ 8 napadów w czasie 12 tygodni, ≥ 1 napad padaczkowy wtórnie uogólniony tygodniowo, ≥ 6 napadów w czasie 12 tygodni), małych grup badawczych, braku tabeli z charakterystyką populacji i zbyt niskiej punktacji w skali *Jadad* (np. grupy badane i grupa kontrolna liczące mniej niż 20 osób i ocena *Jadad* 1 w jednym badaniu, grupy badane i grupa kontrolna <20 osób w dwóch badaniach).

W związku z powyższym odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a gabapentyną przy wykorzystaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo. Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną, odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a gabapentyną w oparciu o badania nierandomizowane. Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania gabapentyny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205, 302 i 301, na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo. W tym celu, spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, postanowiono wybrać takie, których jedynym kryterium wykluczenia był wiek pacjentów poniżej 16 roku życia.

Pomimo kwalifikacji do badania *UK GSG 1990* pacjentów poniżej 16 roku życia (14-73 lat), średnia wieku w badanych grupach wynosiła około 30-31 lat i była zbliżona do średniej wieku pacjentów biorących udział w badaniu 205 porównującym retygabinę z aktywnym placebo - około 34-38 lat oraz około 38 lat w badaniu 302 i około 36-38 lat w badaniu 301. Badanie *Yamauchi 2006*, pomimo różnicy w częstości napadów padaczkowych w fazie początkowej (co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie 12 tygodni fazy wstępnej badania), również zakwalifikowano jako najbardziej zbliżone do badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo. Mediana liczby napadów w ciągu miesiąca w czasie 12 tygodni fazy wstępnej wynosiła około 10 napadów padaczkowych częściowych (zakres: 2,7 - 574,0) i była porównywalna z medianą liczby napadów padaczkowych w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo (około 10 napadów padaczkowych częściowych miesięcznie). Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła około 31 lat i była zbliżona do średniej wieku osób biorących udział w badaniach, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo.

Ostatecznie zdecydowano się na przedstawienie wyników porównania gabapentyny z aktywnym placebo na podstawie badań *UK GSG 1990* i *Yamauchi 2006*. Badania te dotyczyły pacjentów z padaczką lekooporną (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez niego). Pacjenci biorący udział w badaniu *UK GSG 1990* doświadczali co najmniej 1 napadu padaczkowego tygodniowo w czasie trwającej 12 tygodni fazy wstępnej, pomimo stosowania od 1 do 3 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych (w wyjściowej charakterystyce populacji badania nie wyszczególniono rodzaju przyjmowanych dodatkowo leków). Mediana liczby napadów w okresie miesiąca w czasie fazy wstępnej badania wynosiła 13 napadów miesięcznie. Pacjenci biorący udział w badaniu *Yamauchi 2006* doświadczali co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie trwającej 12 tygodni fazy wstępnej, pomimo stosowania od 1 do 2 dodatkowych

leków przeciwpadaczkowych (w wyjściowej charakterystyce populacji badania nie wyszczególniono rodzaju przyjmowanych dodatkowo leków).

Oba badania prowadzono w układzie grup równoległych, a faza wstępna trwała w nich 12 tygodni. W trwającym 12 tygodni badaniu *Yamauchi 2006*, faza wymuszonego zwiększania dawki wyniosła jedynie 3 dni (z całych 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej), natomiast w badaniu *UK GSG 1990* faza podwójnie zamaskowana trwała 14 tygodni i składała się z 2 tygodni wymuszonego zwiększania dawki i 12 tygodni fazy podtrzymującej. W publikacjach źródłowych wyniki skuteczności klinicznej obu badań przedstawiono dla 12 tygodni badania (które obejmowały tylko fazę z ustaloną dawką leku w przypadku badania *UK GSG 1990* i fazę z ustaloną dawką leku zawierającą trzydniowy okres zwiększania dawki w przypadku badania *Yamauchi 2006*). Profil bezpieczeństwa przedstawiono dla całej fazy podwójnie zamaskowanej, trwającej 12 tygodni w badaniu *Yamauchi 2006* i 14 tygodni w badaniu *UK GSG 1990*.

Wyniki

W badaniu *UK GSG 1990* porównywano stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę z aktywnym placebo. Wyniki przedstawiono dla trwającej 12 tygodni fazy podtrzymującej, w czasie której pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku. W badaniu tym wszystkie punkty końcowe przedstawiono dla populacji mITT - zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Analizowano: odsetek odpowiedzi, czyli proporcję pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego, odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego wynosiła więcej niż 75%, od 50 do 75%, od 25 do 50% i od 0 do 24% oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

W badaniu *Yamauchi 2006* porównywano stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę i 1800 mg/dobę z aktywnym placebo. Wyniki przedstawiono dla trwającej 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, w czasie której pacjenci przyjmowali stałą dawkę leku, osiągniętą po pierwszych 3 pierwszych dniach badania. Wszystkie wyniki przedstawiono dla populacji, która ukończyła badanie. W związku z tym, zdecydowano się na przedstawienie częstości występowania poszczególnych punktów końcowych dla całej zrandomizowanej populacji. Analizowano: odsetek odpowiedzi, czyli proporcję pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego, odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni od oceny wyjściowej do fazy leczenia podwójnie zamaskowanego wynosiła więcej niż 75%, od 50 do 75%, od 25 do 50%, 0 do 24% oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego.

Ze względu na dużą homogeniczność obu badań oraz przedstawienie wyników dla podobnej fazy badania (faza podtrzymująca w badaniu *UK GSG 1990* trwała 12 tygodni, natomiast faza podwójnie zamaskowana w badaniu *Yamauchi 2006* trwała 12 tygodni, bez trzech dni w czasie których zwiększano dawkę leku), przeprowadzono metaanalizę ich wyników, dotyczącą przyjmowania dawki 1200 mg gabapentyny na dobę. Można uznać, że faza podtrzymująca w badaniu *UK GSG 1990* była tożsama z fazą podwójnie zamaskowaną w badaniu *Yamauchi 2006*, gdyż okres zwiększania dawki w badaniu *Yamauchi 2006* stanowił niewielki procent fazy podwójnie zamaskowanej (3,6%). Metaanalizę wyników obu badań przedstawiono dla wszystkich wymienionych wyżej punktów końcowych.

a) skuteczność

Metaanaliza badań *Yamauchi 2006* oraz *UK GSG 1990* – dawka 1200mg/d

Stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie aktywnego placebo w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego badania *UK GSG 1990*/podwójnie zamaskowanej badania *Yamauchi 2006* (RB=2,50, p=0,01, NNT=10), odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego/podwójnie zamaskowanej wynosiła więcej niż 75% (Peto OR=5,33, p=0,01, NNT=21), od 50 do 75% (RB=2,13, p=0,04, NNT=14), od 25 do 50% (RB=1,66, p=0,02, NNT=9), odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego/ podwójnie zamaskowanej (RR=0,51, p=0,0009, NNT=6).

Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między stosowaniem w grupie badanej gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę i aktywnym placebo odnośnie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego/podwójnie zamaskowanej wynosiła od 0 do 24%/ 25% (p=0,10).

Badanie Yamauchi 2006 – dawka 1800mg/d

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę a aktywnym placebo odnośnie żadnego z analizowanych punktów końcowych. Zauważyć przy tym należy, że grupa gabapentyny była dokładnie dwukrotnie mniej liczna niż grupa aktywnego placebo (41 vs 82 osoby), a odsetki pacjentów z redukcją poszczególnych zakresów procentowych napadów padaczkowych w grupie gabapentyny były większe niż w grupie aktywnego placebo (oprócz zakresu od 0 do 25%), natomiast mniejsze w przypadku odsetka pacjentów, u których nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych częściowych. Zatem pomimo braku istotności statystycznej, wyniki badania wskazują na korzystną istotność kliniczną stosowania gabapentyny w dawce 1800mg/d w stosunku do aktywnego placebo.

b) bezpieczeństwo**Metaanaliza badań Yamauchi 2006 oraz UK GSG 1990 – dawka 1200mg/d**

Stosowanie gabapentyny w dawce 1200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ($p=0,001$, NNH=6), senności ($p<0,0001$, NNH= 5) i zawrotów głowy ($p=0,02$, NNH=12).

Badanie Yamauchi 2006 – dawka 1800mg/d

Stosowanie gabapentyny w dawce 1800 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ($p=0,04$, NNH=6), senności ($p=0,008$, NNH=5) oraz zawrotów głowy ($p=0,01$, NNH=7).

3.3.2.8. Retygabina vs lewetiracetam jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano 13 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie lewetiracetamu względem aktywnego placebo.

Spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań wykluczono jedno badanie przedstawione jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów. Pozostałe badania opisano w pełnotekstowych publikacjach. Następnie 6 badań wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów, zdefiniowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo, z następujących powodów: średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu (np. ≥ 4 napady w czasie 24 tygodni w drugim badaniu), liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3 (1 dodatkowy lek przeciwpadaczkowy w jednym badaniu), małych grup badawczych: grupy badawcze poniżej 20 osób w jednym badaniu i poniżej 30 osób w drugim), bardzo krótkiego czasu trwania leczenia w jednym badaniu (7 dni), zastosowania lewetiracetamu o przedłużonym uwalnianiu w jednym badaniu.

Jedynie 6 badań spełniało wymagane kryteria dotyczące metod badań:

- *Cramer 2000*: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 3000 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym,
- *Xiao 2009*: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawce: 3000 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym (małe grupy badawcze: $n=28$ osób w ramieniu),
- *Wu 2009*: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawce: 3000 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym,
- *Boon 2002*: 16-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie naprzemiennym,
- *Shorvon 2000*: 16-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 4 napadów padaczkowych w okresie 4 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, 8-12 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym,
- *Cereghino 2000*: 16-70 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, lewetiracetam w dawkach: 1000 mg/dobę i 3000 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, badanie w układzie równoległym.

W badaniu *Cramer 2000* wyniki skuteczności przedstawiono dla ostatnich 14 tygodni (z 18 tygodni) leczenia w fazie podwójnie zamaskowanej, lecz okres ten nie był tożsamy ani z fazą podtrzymującą (trwającą ostatnie 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej) ani z fazą podwójnie zamaskowaną. W związku z różnicami w

przedstawieniu wyników między badaniem *Cramer 2000* a badaniami porównującymi retygabinę z aktywnym placebo oraz między badaniem *Cramer 2000* a pozostałymi badaniami porównującymi lewetiracetam z aktywnym placebo: *Wu 2009* (wyniki podano dla fazy podtrzymującej) i *Boon 2002*, *Shorvon 2000* oraz *Cereghino 2000* (wyniki podano dla fazy podwójnie zamaskowanej), badanie *Cramer 2000* wykluczono z porównania pośredniego między retygabiną a lewetiracetamem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – aktywnego placebo.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo, w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabinę względem aktywnego placebo. Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty: możliwość redukcji dawki leku, liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych, punktacja w skali *Jadad*, wiek populacji, kryteria wykluczenia z badań, możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych.

W oparciu o powyższe kryteria, zdecydowano się porównać pośrednio badanie 205 z badaniem *Wu 2009*. W obu badaniach analizowano populację pacjentów w wieku od 16 do 70 lat z padaczką lekooporną (napady częściowe proste lub złożone z wtórnym uogólnieniem lub bez), u których zaobserwowano co najmniej 8 napadów padaczkowych w czasie 8 tygodni fazy wstępnej badania, pomimo przyjmowania 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych. W badaniu 205 dopuszczano redukcję dawki leku maksymalnie o 200 mg/dobę, a w badaniu *Wu 2009* dopuszczano zmniejszenie dawki do 2000 mg/dobę. Oba badania cechowały się podobną wielkością badanych grup (około 100 osób) oraz wyjściową charakterystyką populacji. W badaniu 205 brało udział około 93-99% pacjentów rasy białej, natomiast w badaniu *Wu 2009* brało udział 100% pacjentów narodowości chińskiej (rasa żółta), jednak porównanie farmakokinetyki leku u pacjentów z Chin oraz Japonii z pacjentami z krajów zachodnich nie wykazało różnic związanych z przynależnością etniczną, sugerując porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa w różnych grupach etnicznych (*Wu 2009*). Z kolei, badanie *Xiao 2009* jest bardzo podobne do badania *Wu 2009* pod względem metod badawczych (pacjenci narodowości chińskiej, wiek pacjentów: 16-70 lat, liczba przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych: 1-2, >4 napady padaczkowe miesięcznie w czasie trwającej 8 tygodni fazy wstępnej badania, 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, podawanie lewetiracetamu w dobowej dawce 3000 mg lub aktywne placebo). W badaniu *Wu 2009* poszczególne grupy badawcze liczyły jednak ponad 100 osób, a w badaniu *Xiao 2009* poniżej 30 osób. Tak mała liczebność grup może mieć wpływ na rozkład czynników zakłócających przy randomizacji, więc ostatecznie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną w dawce dobowej 600 mg, 900 mg i 1200 mg a lewetiracetamem w dawce 3000 mg, wybrano tylko badanie *Wu 2009*.

Nie udało się odnaleźć badań, w których porównywano lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę oraz 2000 mg/dobę z aktywnym placebo, w których zarówno populacja, jak i metody badania byłyby homogeniczne z jednym z badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo. W związku z tym, w dalszej kolejności badano przydatność wybranych badań porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo do porównania pośredniego, w oparciu o metaanalizę badań porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo dla danej dawki leku.

Przeprowadzenie metaanalizy badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo rozszerzyło analizowaną populację i pozwoliło na poszukiwanie badań do porównania pośredniego w oparciu o łagodniejsze kryteria włączenia. Ostatecznie, zdecydowano się porównać pośrednio metaanalizę badań: 205 i 302 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę) oraz metaanalizę badań: 205 i 301 (retygabina w dawce 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z metaanalizą badań *Boon 2002*, *Shorvon 2000* oraz *Cereghino 2000* (lewetiracetam w dawce 1000 mg/dobę vs aktywne placebo) oraz z metaanalizą badań *Boon 2002*, *Shorvon 2000* (lewetiracetam w dawce 2000 mg/dobę vs aktywne placebo).

Wyniki

Skuteczność kliniczną stosowania lewetiracetamu względem aktywnego przedstawiono w oparciu o wyniki badań: *Wu 2009*, *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000* dla:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego: dla lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*), 2000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*) oraz podwójnie zamaskowanego dla lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę w *Wu 2009*,
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*) i 2000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*),

- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego dla lewetiracetamu w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*) i 2000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*) oraz w fazie leczenia podwójnie zamaskowanego dla lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę w *Wu 2009*.

W analizie skuteczności klinicznej stosowania retygabiny względem lewetiracetamu porównano następujące punkty końcowe:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 302) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 301) a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*) i 2000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*) lub podwójnie zamaskowanego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę (badanie 205), a lewetiracetamem w dawce 3000 mg/dobę w *Wu 2009*,
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 302) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 301) a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*) i 2000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 302) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 301) a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*) i 2000 mg/dobę (metaanaliza *Boon 2002*, *Shorvon 2000*) lub podwójnie zamaskowanego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę (badanie 205), a lewetiracetamem w dawce 3000 mg/dobę w *Wu 2009*.

Wszystkie wyniki dotyczące porównania lewetiracetamu w dobowych dawkach 1000 mg i 2000 mg z aktywnym placebo dla fazy podtrzymującej (na podstawie prób klinicznych *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*) przedstawiono dla populacji, która ukończyła fazę wymuszonego zwiększania dawki leku i rozpoczęła fazę podtrzymującą. Wszystkie wyniki dotyczące porównania lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę z aktywnym dla fazy podwójnie zamaskowanej przedstawiono dla zrandomizowanej populacji pacjentów (na podstawie próby klinicznej *Wu 2009*).

a) skuteczność

- odsetek odpowiedzi - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 50%

Wyniki badań *Wu 2009*, *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000* oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że lewetiracetam jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości napadów padaczkowych, we wszystkich analizowanych dawkach i tym skuteczniejszy im jest stosowany w większej dawce: 1000 mg/dobę (metaanaliza badań: $p < 0,0001$, $NNT=7$), 2000 mg/dobę (metaanaliza badań: $p < 0,0001$, $NNT=5$) oraz 3000 mg/dobę (badanie *Wu 2009*: $p < 0,0001$, $NNT=4$)

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie między stosowaniem retygabiny i lewetiracetamu odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów wynosiła od 75 do 100%

Wyniki metaanalizy badań *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000* świadczą o tym, że lewetiracetam jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których redukcja częstotliwości napadów padaczkowych wynosi od 75% do 100%, we wszystkich dawkach, które przeanalizowano: lewetiracetam 1000 mg/dobę (metaanaliza badań: $p < 0,0001$, $NNT=11$), lewetiracetam 2000 mg/dobę (metaanaliza badań: $p < 0,0001$, $NNT=7$).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie między stosowaniem retygabiny i lewetiracetamu odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę.

- odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Wyniki metaanaliz i pojedynczych badań świadczą o tym, że lewetiracetam jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, w dawce: 1000 mg/dobę (metaanaliza badań: $p=0,001$, $NNT=26$), 2000 mg/dobę (metaanaliza badań: $p=0,02$, $NNT=30$) i 3000 mg/dobę (badanie *Wu 2009*: $p=0,01$, $NNT=12$).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie między stosowaniem retygabiny i lewetiracetamu odnośnie odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

b) bezpieczeństwo

Wyniki metaanalizy badań nad wszystkimi analizowanymi dawkami lewetiracetamu świadczą o tym, że podanie lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dobę związane jest z istotnie większym niż w przypadku aktywnego placebo ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza badań: $p=0,01$; $NNH=16$).

Na podstawie wyników porównania pośredniego widać, że ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania retygabiny w dawce 1200 mg/dobę niż lewetiracetamu w dawce 1000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: metaanaliza badań 205 i 301 vs metaanaliza badań *Boon 2002*, *Shorvon 2000*, *Cereghino 2000*, $p=0,005$) oraz retygabiny w dawce 1200 mg/dobę niż lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 vs badanie *Wu 2009*: $p=0,04$). Ponadto, na podstawie wyników porównania pośredniego widać, że ryzyko wystąpienia senności jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania retygabiny w dawce 900 mg/dobę niż lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 vs badanie *Wu 2009*: $p=0,02$) oraz retygabiny w dawce 1200 mg/dobę niż lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 vs badanie *Wu 2009*: $p=0,003$). Również ryzyko wystąpienia zawrotów głowy jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania retygabiny w dawce 900 mg/dobę niż lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 vs badanie *Wu 2009*: $p=0,003$) oraz retygabiny w dawce 1200 mg/dobę niż lewetiracetamu w dawce 3000 mg/dobę (porównanie pośrednie badań: badanie 205 vs badanie *Wu 2009*: $p=0,0029$).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie między stosowaniem retygabiny i lewetiracetamu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy względem lewetiracetamu dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę, 3000 mg/dobę.

Główne ograniczenia dotyczące porównania pośredniego retygabiny względem lewetiracetamu przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo:

- w badaniu *Wu 2009* okres obserwacji w fazie wstępnej był retrospektywny, a nie prospektywny jak w badaniu 205,

- porównanie pośrednie między retygabiną w dawkach 600 mg/dobę i 900 mg/dobę, a lewetiracetamem w dawkach 1000 mg/dobę i 2000 mg/dobę, przedstawiono w odniesieniu do fazy podtrzymującej, trwającej 12-14 tygodni w badaniach, w których stosowano lewetiracetam i 8-12 tygodni w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo,

- porównanie pośrednie między retygabiną w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę, a lewetiracetamem w dawce 3000 mg/dobę, przedstawiono w odniesieniu do całej fazy podwójnie zamaskowanej (czas trwania 16 tygodni),

- ocena skuteczności klinicznej możliwa była jedynie dla dychotomicznych punktów końcowych - odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych lub odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych; są to jednak podstawowe parametry oceniane w metaanalizach innych autorów, dotyczących terapii padaczki, nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej analizowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone w formie mediany lub przyjęto odmienne zakresy grupujące pacjentów w zależności od uzyskanych wyników leczenia lub nie podano dokładnych danych, które pozwoliłyby na porównanie,

- badania różniły się możliwością redukcji dawki badanego leku: w badaniu 205 i 301 dopuszczano redukcję dawki leku o maksymalnie 200 mg na dobę (badanie 205) lub 150 mg/dobę (badanie 301) i przyjmowanie niższej dawki do końca badania, natomiast w badaniach porównujących lewetiracetam z aktywnym placebo

dopuszczano jedynie możliwość przejściowej redukcji dawki leku lub nie podano informacji o możliwości jej redukcji.

3.3.2.9. Retygabina vs lamotrygina jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano 25 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie lamotryginy względem aktywnego placebo. Spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, wykluczono 7 prób klinicznych przedstawionych jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów. Pozostałe badania opisano w pełnotekstowych publikacjach. 12 z nich wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów, zdefiniowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo z powodu: przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia (np. ≥ 13 lat, > 12 lat, > 15 lat, 15-67 lat lub nie podano wieku pacjentów), rodzaju napadów padaczkowych (w jednym badaniu napady uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem napadów częściowych), średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu (np. ≥ 3 napadów w 8 tygodni, ≥ 4 napady w 6 tygodni, ≤ 40 napadów w miesiącu, ≥ 3 napadów w miesiącu, ≥ 1 napadu w 12 tygodni, ≥ 4 napadów na tydzień, ≤ 40 napadów w miesiącu lub nie podano w przypadku kilku badań), liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3 (np. 1-4 dodatkowe leki lub nie podano) czy zastosowanie lamotryginy o przedłużonym działaniu w dwóch badaniach.

Jedynie 6 badań spełniało wymagane kryteria dotyczące metod badań, jednak 5 z nich było badaniami w układzie naprzemiennym, w których porównywano wyniki uzyskane przez pacjentów podczas leczenia lamotryginą oraz podczas podawania aktywnego placebo w fazie podwójnie zamaskowanej (natomiast w badaniach z zastosowaniem retygabiny – układ równoległy). Ostatecznie tych 5 badań nie włączono do porównania pośredniego z retygabiną (ponadto, badania prowadzono na niewielkich grupach pacjentów (poniżej 100 osób), a dawki lamotryginy dostosowywano do podstawowych leków przeciwpadaczkowych pacjentów, w związku z czym ich zakres w poszczególnych badaniach dość znacznie się różnił (75-400 mg/dobę lub 100-300 mg/dobę), przy czym uzyskane wyniki podawano wspólnie, niezależnie od przyjmowanej przez pacjenta dawki leku).

W badaniu *Matsuo 1993* analizowano podobnie zdefiniowane punkty końcowe, w porównaniu do badań z zastosowaniem retygabiny, porównując zmianę jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną aktywnie a grupą otrzymującą aktywne placebo, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Ponadto, badania były podobne pod względem charakterystyk populacji. Czas trwania fazy podwójnie zamaskowanej (czas podawania leku) w badaniach, w których porównywano stosowanie retygabiny z aktywnym placebo, wynosił od 16 do 18 tygodni, natomiast w badaniu, w którym podawano lamotryginę, wynosił 24 tygodnie. Czas leczenia lamotryginą był zatem 1,3-1,5 razy dłuższy niż czas leczenia retygabiną. Czas podawania leku może mieć wpływ zarówno na skuteczność leczenia jak i na występowanie zdarzeń niepożądanych. Ze względu na duże różnice w czasie leczenia odstąpiono od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między lamotryginą a retygabiną przy wspólnym komparatorze - aktywnym placebo. Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej, odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a lamotryginą w oparciu o badania nierandomizowane. Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania lamotryginy z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205, 302 i 301, na podstawie których przedstawiono wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo. Wyniki porównania lamotryginy z aktywnym placebo zaprezentowano na podstawie wskazanego wcześniej badania *Matsuo 1993*.

Wyniki

W badaniu *Matsuo 1993* porównywano efektywność kliniczną stosowania lamotryginy w dawkach 300 lub 500 mg/dobę względem aktywnego placebo. Cała faza podwójnie zaślepiona trwała 24 tygodnie i składała się z 3-5 tygodni zwiększania dawki i 19-21 tygodni fazy podtrzymującej (w zależności od docelowej dawki leku). Zgodnie z autorami badania, wyniki przedstawiono osobno dla 1-12 tygodni i 13-24 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej, w odniesieniu do trwającej 12 tygodni fazy wstępnej badania. Wyniki przedstawiono dla odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do 1-12 tygodni lub 13-24 tygodni fazy podwójnie zaślepionej. Populacja pacjentów, dla której przedstawiono wyniki dla 1-12 tygodnia leczenia, składała się z pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 11 tydzień badania, a populacja pacjentów, dla której przedstawiono wyniki dla 13-24 tygodnia leczenia, składała się z pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 23 tydzień badania.

a) skuteczność

Odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych, był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej lamotryginą w dawce 500 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo w pierwszych 12 tygodniach leczenia (RB=2,33, $p=0,01$, NNT=6) oraz w ostatnich 12 tygodniach leczenia (RB=1,89, $p=0,04$, NNT=7). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą pacjentów leczonych lamotryginą w dawce 300 mg/dobę, a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo (rozumiane jako kontynuacja dotychczas stosowanej terapii w skojarzeniu z placebo, czyli brak terapii wspomagającej dotychczasowe leczenie) w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie. Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między podawaniem lamotryginy w dawce 300 mg/dobę lub 500 mg/dobę, a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo odnośnie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 26-49%.

b) bezpieczeństwo

Leczenie grupy badanej lamotryginą w dawce 300 mg/dobę wiązało się z istotnie statystycznie częstszym niż w grupie aktywnego placebo występowaniem: senności ($p=0,01$, NNH=8), podwójnego widzenia ($p=0,01$, NNH=7) oraz bólu ($p=0,03$, NNH=11).

Natomiast, stosowanie lamotryginy w dawce 500 mg/dobę wiązało się z istotnie statystycznie częstszym niż w grupie aktywnego placebo występowaniem: ciężkich zdarzeń niepożądanych ($p=0,04$, NNH=18), rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ($p=0,005$, NNH=8), zawrotów głowy ($p=0,001$, NNH=4), ataksji ($p=0,01$, NNH=6), wymiotów ($p=0,01$, NNH=8), nudności ($p=0,03$, NNH=8), niewyraźnego widzenia ($p=0,01$, NNH=7) oraz podwójnego widzenia ($p<0,0001$, NNH=3).

3.3.2.10. Retygabina vs topiramát jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano wstępnie 17 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie topiramatu względem aktywnego placebo. Spośród nich wykluczono 7 prób klinicznych przedstawionych jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów (pozostałe badania opisano w pełnotekstowych publikacjach). Następnie, 6 badań wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów, zdefiniowanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo z powodu: przedziału wieku, obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia (15-65 lat w jednym badaniu, ≥ 65 lat w drugim), rodzaju napadów padaczkowych (napady pierwotne lub wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne, z wykluczeniem pacjentów z napadami częściowymi w jednym badaniu), średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu (np. ≥ 3 napadów w 4 tygodnie w jednym badaniu, ≥ 2 napadów w 4 tygodnie w drugim) oraz liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3 (w jednym badaniu: ≥ 4 dodatkowych leków).

Jedynie badania: *Faught 1996*, *Privitera 1996*, *Ben-Menachem 1996* oraz *Tassinari 1996* spełniały wymagane kryteria dotyczące metod badań:

- *Faught 1996*: 18-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, topiramát w dawkach: 200, 400 i 600 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 16 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej,
- *Privitera 1996*: 18-68 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 12 napadów padaczkowych w okresie 12 tygodni obserwacji, topiramát w dawkach: 600, 800 i 1000 mg/dobę, 12 tygodni fazy wstępnej i 18 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej,
- *Ben-Menachem 1996*: 18-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji, topiramát w dawce: 800 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 13 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej,
- *Tassinari 1996*: 18-65 lat, 1-2 dodatkowe leki, ≥ 8 napadów padaczkowych w okresie 8 tygodni obserwacji, topiramát w dawce: 600 mg/dobę, 8 tygodni fazy wstępnej i 12 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej.

Badania te wykazują podobieństwo pod względem charakterystyk populacji i definicji analizowanych punktów końcowych (porównywano zmianę, jaka zaszła od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej między grupą leczoną aktywnie oraz grupą otrzymującą aktywne placebo w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych). We wszystkich badaniach z zastosowaniem topiramatu leczono pacjentów: ze zdiagnozowaną padaczką lekooporną (napady częściowe wtórnie uogólnione lub nie), częstość napadów wynosiła ≥ 12 w okresie 12 tygodni lub ≥ 8 napadów w okresie 8 tygodni, w wieku 18-68 lat, otrzymujących 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, dopuszczalna była również redukcja dawki testowanych leków. Podobna metodyka cechowała próbę kliniczną 205 z zastosowaniem retygabiny. Podobnej charakterystyce populacji i metodyce badań towarzyszą również podobieństwa w definicjach punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa analizowanych leków.

Ponadto, podobieństwa między badaniami z zastosowaniem topiramatu, pozwalają na przeprowadzenia ich metaanalizy. Metaanaliza jest możliwa dla badań *Faught 1996* oraz *Privitera 1996*, ze względu na zastosowanie identycznej dawki topiramatu - 600 mg/dobę oraz podobny czas trwania poszczególnych faz badania (12 tygodni obserwacji i 16 tygodni *Faught 1996* lub 18 tygodni oraz *Privitera 1996* - fazy podwójnie zamaskowanej).

Badania *Ben-Menachem 1996* oraz *Tassinari 1996* trwały krócej (12 tygodni *Ben-Menachem 1996* i 13 tygodni *Tassinari 1996* – faza podwójnie zamaskowana), w porównaniu do innych badań z zastosowaniem topiramatu (16-18 tygodni), jak i badań z zastosowaniem retygabiny (16-18 tygodni). Z tego względu wykluczono je z porównania pośredniego z retygabina.

Po stronie badań porównujących retygabine względem aktywnego placebo były dwie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: w oparciu o pojedyncze badania oraz w oparciu o metaanalizę badań dla danej dawki leku.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących topiramat z aktywnym placebo, w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabine względem aktywnego placebo. Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty: punktacja w skali *Jadad*, wiek populacji, liczba napadów częściowych w fazie wstępnej i okres wolny od napadów, możliwość redukcji dawki leku, liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych, kryteria wykluczenia z badań, możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych. W oparciu o powyższe kryteria, zdecydowano się porównać pośrednio badanie 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z badaniami *Faught 1996*, *Privitera 1996* (topiramat w dobowych dawkach: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg).

Badania *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* cechuje największa homogeniczność względem siebie oraz względem badania 205. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – aktywne placebo, między:

- metaanalizą badań *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* dla dawki 600 mg/dobę topiramatu i badaniem 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę),
- badaniem *Faught 1996* dla dobowych dawek 200 mg i 400 mg topiramatu i badaniem 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę),
- badaniem *Privitera 1996* dla dobowych dawek 800 mg i 1000 mg topiramatu i badaniem 205 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę).

Wyniki

W analizie skuteczności brano pod uwagę odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej, w odpowiedzi na leczenie retygabina w dobowych dawkach: 600 mg, 900 mg i 1200 mg lub topiramatem w dobowych dawkach wynoszących: 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg i 1000 mg.

Porównanie pośrednie między retygabina oraz topiramatem było niemożliwe w odniesieniu do:

- redukcji częstości napadów padaczkowych, ponieważ wyrażono ją tylko w postaci mediany w badaniach z zastosowaniem topiramatu,
- mediany redukcji częstości napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych oraz odsetka pacjentów, u których doszło do $\geq 50\%$ lub 100% redukcji częstości napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych od oceny wstępnej do fazy podwójnie zamaskowanej (odsetek pacjentów nie był oceniany w badaniu 205 z zastosowaniem retygabiny),
- oceny stanu klinicznego pacjenta przeprowadzonej przez lekarza, ponieważ w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* stosowano 5-stopniową skalę, a w badaniu 205 7-stopniową skalę.

a) skuteczność

- odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych

Odsetek odpowiedzi, czyli odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych, był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej topiramatem, w porównaniu do grupy otrzymującej aktywne placebo, kiedy stosowano go w dawkach: 400 mg/dobę (badanie *Faught 1996*: RB=2,63, p=0,004, NNT=4), 600 mg/dobę (metaanaliza badań: RB=3,43, p<0,0001, NNT= 3), 800 mg/dobę (badanie *Privitera 1996*: RB=4,65, p=0,0004, NNT=4), 1000 mg/dobę (badanie *Privitera 1996*: RB=4,50, p=0,0007, NNT=4). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą pacjentów leczonych topiramatem w dawce 200 mg/dobę a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo.

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie między stosowaniem retygabiny a topiramatu odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji

dawek: retygabina 600 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, 3000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

- odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%

Wyniki metaanalizy oraz pojedynczych badań świadczą o tym, że topiramát jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo w zakresie odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75% do 100%, jeśli stosowany jest w dawkach: 600 mg/dobę (metaanaliza badań: Peto OR=4,64, p=0,0003, NNT=6), 800 mg/dobę (badanie *Privitera 1996*: Peto OR=8,09, p=0,01, NNT=8) oraz 1000 mg/dobę (badanie *Privitera 1996*: Peto OR=8,28, p=0,01, NNT=6) Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą pacjentów leczonych topiramatem w dawce 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę a grupą chorych otrzymujących aktywne placebo.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przy wspólnym komparatorze aktywnym placebo można stwierdzić, że stosowanie topiramatu jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny ($0,01 < p < 0,05$) w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których redukcja całkowitej częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75% do 100%, dla następujących kombinacji dawek: retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dawce 600 mg/dobę (Peto OR=0,23), retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dawce 800 mg/dobę (Peto OR=0,13), retygabina w dawce 600 mg/dobę vs topiramát w dawce 1000 mg/dobę (Peto OR=0,13), retygabina w dawce 900 mg/dobę vs topiramát w dawce 600 mg/dobę (Peto OR=0,27).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem retygabiny a topiramatu odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

b) bezpieczeństwo

Stosowanie topiramatu w dawce 200 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zaburzenia myślenia (p=0,01, NNH= 6), senność (p=0,02, NNH=5), parestezje (p=0,01, NNH=7)

Stosowanie topiramatu w dawce 400 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: ataksja (p=0,02, NNH=6), senność (p=0,03, NNH =6), parestezje (p=0,01, NNH=6), podwójne widzenie (p=0,01, NNH=5).

Stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (metaanaliza: p=0,01, NNH=8), zaburzenia myślenia (metaanaliza: p<0,0001, NNH=4), zmęczenie (metaanaliza: p=0,002, NNH=6), ataksja (metaanaliza: p=0,03, NNH=9), parestezje (metaanaliza: p=0,02, NNH =9), zaburzenia koncentracji (p=0,004, NNH=6).

Stosowanie topiramatu w dawce 800 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zaburzenia myślenia (p=0,0001, NNH=3), senność (p=0,03, NNH=6), stan splątania (p=0,01, NNH=5), zaburzenia koncentracji (p=0,04, NNH=12).

Stosowanie topiramatu w dawce 1000 mg/dobę powoduje istotnie statystycznie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (p=0,01, NNH=7), zawroty głowy (p=0,01, NNH=5), zaburzenia myślenia (p=0,01, NNH=6), senność (p=0,02, NNH=5), stan splątania (p=0,02, NNH=6), anoreksja (p=0,01, NNH=6) oraz zaburzenia koncentracji (p=0,001, NNH=5).

Na podstawie wyników porównania pośredniego widać, że stosowanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę zwiększa istotnie statystycznie ($0,01 < p < 0,05$) ryzyko wystąpienia zawrotów głowy względem topiramatu w dawkach 200 mg i 400 mg (retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 400 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 400 mg/dobę).

Podanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia zawrotów głowy względem topiramatu stosowanego w dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę. Ponadto, podawanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia zawrotów głowy względem topiramatu stosowanego w wyższych dawkach: 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000 mg/dobę.

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono również brak istotnych statystycznie różnic między podaniem retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg a topiramatu we wszystkich analizowanych dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę i 1000

mg/dobę w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych: ciężkie zdarzenie niepożądane, rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ból głowy, senność, zaburzenia myślenia, stan splątania.

Główne ograniczenia dotyczące porównania retygabiny w odniesieniu do topiramatu przy wykorzystaniu wspólnego komparatora jakim było aktywne placebo:

- porównywane badania różniły się okresem obserwacji w fazie wstępnej (8 tygodni w badaniu 205 oraz 12 tygodni w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996*),
- porównywane badania różniły się okresem fazy podwójnie zamaskowanej: 16 tygodni w badaniach 205 i *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* oraz 18 tygodni w badaniu *Privitera 1996* (faza zwiększania dawki: 8 tygodni w badaniu 205, 4 tygodnie w badaniu *Faught 1996* i 6 tygodni w badaniu *Privitera 1996* ; faza leczenia podtrzymującego: 8 tygodni w badaniu 205 i 12 tygodni w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996*),
- ocena skuteczności klinicznej możliwa była jedynie dla jednego parametru - odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych; jest to jednak podstawowy parametr oceniany w metaanalizach innych autorów, dotyczących terapii padaczki,
- nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej testowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami analizowanych punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone tylko w formie mediany - redukcja częstości napadów padaczkowych w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* lub odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ oraz 100% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych wtórnie uogólnionych w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* , a w badaniu 205 w formie mediany i średniej lub przyjęto odmienne skale oceniające stan kliniczny pacjentów,
- również w odniesieniu do porównywanego punktu końcowego dotyczącego skuteczności klinicznej – odsetka odpowiedzi, ze względu na drobne różnice w definicjach, konieczne było przeliczenie danych z całej fazy podwójnie zamaskowanej w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* , na 28-dniowe okresy jak w badaniu 205, co wpłynęło w pewnym stopniu na wiarygodność uzyskanych wyników,
- wielkość grup pacjentów otrzymujących poszczególne dawki leków również się różniła między badaniami: 45-48 chorych w grupach w badaniach z zastosowaniem topiramatu w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996* oraz 95-106 pacjentów w grupach leczonych retygabiną w badaniu 205,
- część pacjentów leczonych topiramatem otrzymywała nieco zredukowaną dawkę w porównaniu do tej założonej, jedynym wyjątkiem była grupa pacjentów przyjmująca dawkę 200 mg/dobę (średnia dobową dawką topiramatu wyniosła: 391 mg/dobę zamiast 400 mg/dobę, 556 mg/dobę zamiast 600 mg/dobę w badaniu *Faught 1996* oraz 544 mg/dobę zamiast 600 mg/dobę, 739 mg/dobę zamiast 800 mg/dobę i 799 mg/dobę zamiast 1000 mg/dobę; zaplanowane dawki osiągnęło 93% pacjentów otrzymujących aktywne placebo, 73% chorych w grupie 600 mg/dobę, 69% pacjentów w grupie 800 mg/dobę i 55% chorych w grupie 1000 mg/dobę *Privitera 1996*), również w przypadku retygabiny w badaniu 205 była możliwość redukcji dobowej dawki leku,
- w analizie profilu bezpieczeństwa działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) w badaniu 205 czy *World Health Organization* w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996*, ponadto w badaniach referencyjnych podawano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością $\geq 10\%$ w badaniu 205 i $\geq 20\%$ w badaniach *Faught 1996* oraz *Privitera 1996*, jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii,
- również dolny zakres wiekowy pacjentów w poszczególnych próbach klinicznych był różny: minimum 16 lat w grupie retygabiny i 18 lat w grupie topiramatu, jednak średnia wieku w większości badań była podobna – około 30-40 lat.

3.3.2.11. Retygabina vs wigabatryna jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano wstępnie 25 randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie wigabatryny względem aktywnego placebo. Spośród wstępnie zakwalifikowanych do analizy badań, wykluczono 4 próby kliniczne przedstawione jedynie w formie doniesień konferencyjnych lub abstraktów (pozostałe badania opisano w publikacjach pełnotekstowych). Kolejnych 19 badań wykluczono z porównania pośredniego, ponieważ nie spełniały założonych kryteriów z powodu: pojedynczego zamaskowania badania w 4 badaniach, przedziału wieku obejmującego pacjentów poniżej 16 roku życia (10-58 lat w dwóch badaniach), średniej liczby napadów padaczkowych w miesiącu innej niż ≥ 1 napad w tygodniu (≥ 6 napadów w 8 tygodni w dwóch badaniach, ≥ 9 napadów złożonych w czasie 2 miesięcy w jednym badaniu, ≥ 1 napadu na miesiąc w jednym badaniu, ≥ 6 napadów w 8 tygodni w dwóch badaniach, ≥ 3 napadów w miesiącu w

jednym badaniu, ≥ 3 napadów w 1 tydzień w jednym badaniu, w trzech badaniach nie podano częstości napadów wymaganej do włączenia), liczby dodatkowych leków przeciwpadaczkowych innej niż 1-2 lub 1-3 (2-4 dodatkowe leki w jednym badaniu, 1-4 dodatkowe leki w jednym badaniu, 2-6 dodatkowych leków w jednym badaniu), innego schematu/układu badania (np. 8 tygodni – aktywne placebo, następnie 16 tygodni – wigabatryna, 8 tygodni – wigabatryna, następnie 8 tygodni – faza podwójnie zamaskowana, 2 miesiące – aktywne placebo, następnie 4-6 miesiące – wigabatryna, 4 tygodnie – aktywne placebo, następnie 20 tygodni – wigabatryna, 4 tygodnie – wigabatryna, następnie 2 tygodnie aktywne placebo lub brak fazy wypłukiwania między poszczególnymi okresami badania), stosowanie dawki wigabatryny innej niż zalecana - 2-3 g/dobę w jednym badaniu.

Z powodu braku nierandomizowanych prób klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania retygabiny jako terapii wspomagającej odstąpiono także od możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a wigabatryną w oparciu o badania nierandomizowane. Aby umożliwić zestawienie wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa obu substancji aktywnych względem aktywnego placebo zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania wigabatryny z aktywnym placebo w oparciu o próby kliniczne najbardziej zbliżone do badań 205, 302 i 301, na podstawie których zaprezentowano wyniki porównania retygabiny z aktywnym placebo.

Zdecydowano, że najbardziej zbliżone do badań, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo, są badania, w których częstość napadów padaczkowych w fazie wstępnej wynosiła ≥ 6 napadów padaczkowych częściowych w czasie 8 tygodni fazy wstępnej badania: *Dean 1999* oraz *French 1996/Dodril 1993*. W badaniu *Dean 1999* porównywano stosowanie 3 dawek wigabatryny względem aktywnego placebo: 1 g/dobę, 3 g/dobę i 6 g/dobę, więc wzięto pod uwagę tylko wyniki podawania dawki 1 g/dobę wigabatryny (zalecana dawka początkowa) i 3 g/dobę wigabatryny (zalecana dawka maksymalna). Wyniki stosowania wigabatryny w dawce 1 g/dobę względem aktywnego placebo przedstawiono na podstawie badania *Dean 1999*, natomiast wyniki przyjmowania wigabatryny w dawce 3 g/dobę względem aktywnego placebo przedstawiono na podstawie metaanalizy badań *Dean 1999* oraz *French 1996/Dodril 1993*.

Podsumowując, populacja oraz metody w badaniach *Dean 1999* oraz *French 1996/Dodril 1993* (pomijając różnicę w liczbie napadów padaczkowych w fazie początkowej) była najbardziej zbliżona do populacji w badaniach porównujących retygabinę z aktywnym placebo, więc zdecydowano się przedstawić wyniki porównania wigabatryny w dobowych dawkach 1 g i 3 g z aktywnym placebo na ich podstawie.

Wyniki

Wyniki skuteczności klinicznej stosowania wigabatryny w dawce 1 g/dobę względem aktywnego placebo przedstawiono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego *Dean 1999* dla następujących punktów końcowych: odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego, odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych.

Wyniki skuteczności klinicznej stosowania wigabatryny w dawce 3 g/dobę względem aktywnego placebo przedstawiono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych opisanych w trzech publikacjach: *Dean 1999* oraz *French 1996/Dodril 1993* dla następujących punktów końcowych: odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego *French 1996/Dodril 1993*, odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z 0-49% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego *French 1996/Dodril 1993*, odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego *Dean 1999*, odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych *Dean 1999*.

W obu badaniach punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).

a) skuteczność

Stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 3 g jest istotnie bardziej skuteczne niż aktywne placebo w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego (metaanaliza badań: $RB=3,78$, $p=0,03$, $NNT=4$), odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych (metaanaliza badań: Peto $OR=5,45$, $p=0,006$, $NNT=15$). Wigabatryna w dobowej dawce 3 g nie wykazała różnic istotnych statystycznie względem aktywnego placebo w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów, u których redukcja całkowitej częstości napadów

padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego wynosiła od 0% do 49% ($p > 0,05$).

Stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 1 g jest istotnie bardziej skuteczne niż aktywne placebo w odniesieniu do punktu końcowego: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do ostatnich 8 tygodni fazy leczenia podtrzymującego (RB=3,67, $p=0,02$, NNT=6). Zarówno w grupie przyjmującej wigabatrynę w dobowej dawce 1 g, jak i w grupie otrzymującej aktywne placebo, żaden pacjent nie osiągnął całkowitej redukcji napadów padaczkowych.

b) bezpieczeństwo

Stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 3 g powoduje istotnie wyższe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (metaanaliza badań: $p=0,03$, NNH=16), drżenia ($p=0,04$, NNH=12), senności ($p=0,009$, NNH=7), amnezji ($p=0,02$, NNH=9), stanu splątania ($p=0,02$, NNH=9).

Stosowanie wigabatryny w dobowej dawce 1 g powoduje istotnie większe niż aktywne placebo ryzyko wystąpienia amnezji ($p=0,04$, NNH=12).

3.3.2.12. Retygabina vs lakozamid jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej

W oparciu o kryteria włączenia badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano wstępnie 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 3 pełnotekstowych publikacjach, porównujące zastosowanie lakozamidu względem aktywnego placebo: *Chung 2010*, *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007*. Badania te spełniały założone kryteria, potrzebne do przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a lakozamidem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo. Dodatkowo, badania dotyczące lakozamidu, podobnie jak badania, w których porównywano retygabinę z aktywnym placebo, były wielośrodkowe i prowadzone w układzie równoległym. Badania składały się z fazy wstępnej (podczas której określano wyjściową częstotliwość napadów padaczkowych) oraz fazy podwójnie zamaskowanej (składającej się z fazy zwiększania dawki i fazy podtrzymującej). W związku z powyższym, zdecydowano się na próbę przeprowadzenia porównania pośredniego między retygabiną a lakozamidem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo.

Po stronie badań porównujących retygabinę względem aktywnego placebo, były dwie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: w oparciu o pojedyncze badania oraz w oparciu o metaanalizę badań dla danej dawki leku.

W celu zapewnienia jak największej wiarygodności porównania pośredniego, w pierwszej kolejności poszukiwano badań porównujących lakozamid z aktywnym placebo, w których analizowana populacja pacjentów i metody przeprowadzenia badań były identyczne, jak w poszczególnych badaniach porównujących retygabinę względem aktywnego placebo. Zwracano uwagę głównie na następujące aspekty: możliwość redukcji dawki leku, liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych, punktację w skali *Jadad*, wiek populacji, kryteria wykluczenia z badań, możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych. W oparciu o powyższe kryteria poszukiwano badań porównujących retygabinę z aktywnym najbardziej podobnych do badań nad lakozamidem, aby zapewnić jak najwyższą wiarygodność porównania pośredniego:

- w badaniu 205 analizowano najbardziej zbliżoną pod względem wieku populację w porównaniu do badań *Chung 2010*, *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007* (16-70 lat, średnia wieku około 36-38 lat dla retygabiny vs 16-70 lat w *Chung 2010*, *Halasz 2009* i 18-65 lat w *Ben-Menachem 2007*, średnia wieku około 36-41 lat w badaniach dotyczących lakozamidu); pacjenci w badaniu 205 przyjmowali 1-2 dodatkowych leków przeciwpadaczkowych, a pacjenci w badaniach *Chung 2010*, *Halasz 2009* 1-3 lub 1-2 *Ben-Menachem 2007* dodatkowych leków przeciwpadaczkowych; w badaniach dotyczących retygabiny, jak i lakozamidu dopuszczano redukcję dawki - w badaniu 205 możliwa była dwukrotna redukcja dawki o 100 mg między 6 a 8 tygodniem fazy podwójnie zamaskowanej, w badaniu *Chung 2010*, *Ben-Menachem 2007* - jednokrotna redukcja dawki o 100 mg po 6 tygodniu, a w badaniu *Halasz 2009* jednokrotna redukcja dawki o 100 mg po 4 tygodniu,
- w badaniach 302 i 301 pacjenci przyjmowali identyczną/bardzo zbliżoną liczbę leków przeciwpadaczkowych, co w badaniach *Chung 2010*, *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007* (1-3 dodatkowych leków w badaniach 302 i 301 vs 1-3 *Chung 2010*, *Halasz 2009* lub 1-2 dodatkowych leków *Ben-Menachem 2007*), w badaniu 301 redukcja dawki leku była możliwa tylko dla najwyższej dawki leku: 1 200 mg/dobę, natomiast w badaniach *Chung 2010*, *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007* dla wszystkich dawek leków; badania porównujące retygabinę z aktywnym placebo były bardzo zbliżone odnośnie wieku analizowanej populacji (18-75 lat, średnia wieku około 36-38 dla retygabiny vs 16-70 lat

Chung 2010, Halasz 2009 i 18-65 lat *Ben-Menachem 2007*, średnia wieku około 36-41 lat dla lakozamidu).

Przeprowadzenie metaanalizy badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo rozszerzyło analizowaną populację i pozwoliło na poszukiwanie badań do porównania pośredniego w oparciu o łagodniejsze kryteria włączenia.

Kryteria włączenia badań do porównania pośredniego, w oparciu o metaanalizę wyników badań porównujących stosowanie retygabiny z aktywnym placebo, obejmowały: punktację w skali *Jadad*: od 2 do 5, wiek populacji: 16-75 lat, liczbę napadów częściowych w fazie początkowej ≥ 1 napad tygodniowo, możliwość redukcji dawki leku lub brak możliwości redukcji dawki leku, liczbę przyjmowanych dodatkowo leków przeciwpadaczkowych: 1-2 lub 1-3, kryteria wykluczenia z badań, możliwość przeprowadzenia porównania dla identycznych punktów końcowych. W oparciu o powyższe kryteria zdecydowano się porównać pośrednio metaanalizę badań: 205 i 302 (retygabina w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę) oraz metaanalizę badań: 205 i 301 (retygabina w dawce 1200 mg/dobę vs aktywne placebo) z metaanalizą badań *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007* (lakozamid w dawce 200 mg/dobę vs aktywne placebo), z metaanalizą badań *Chung 2010, Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007* (lakozamid w dawce 400 mg/dobę vs aktywne placebo). Warto podkreślić, że porównanie pośrednie retygabiny z lakozamidem poprzez wspólny komparator (aktywne placebo) przeprowadzono tylko w zakresie następujących dawek: retygabina 600 mg, 900 mg oraz 1200 mg; lakozamid 200 mg i 400 mg, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat maksymalna zalecana dobową dawką lakozamidu w analizowanym wskazaniu to 400 mg. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono dawki lakozamidu 600 mg/dobę analizowanej w badaniach *Chung 2010* oraz *Ben-Menachem 2007*.

Wyniki

Przedstawiono wyniki porównania lakozamidu względem aktywnego dla:

- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla lakozamidu w dawkach: 200 mg/dobę (metaanaliza *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007*) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza *Chung 2010, Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007*),
- odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 75% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego dla lakozamidu w dawkach 200 mg/dobę (badanie *Ben-Menachem 2007*), 400 mg/dobę (metaanaliza *Chung 2010* oraz *Ben-Menachem 2007*),
- odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych w fazie leczenia podtrzymującego dla lakozamidu w dawkach: 200 mg/dobę (populacja mITT *Halasz 2009*, populacja ITT *Ben-Menachem 2007*), 400 mg/dobę (populacja ITT metaanaliza *Chung 2010* oraz *Ben-Menachem 2007*, populacja mITT metaanaliza *Chung 2010, Halasz 2009*).

W przypadku ocenianych w badaniach nad lakozamidem wyników, możliwe było ich przedstawienie jedynie dla fazy podtrzymującej (wynoszącej 12 tygodni). We wszystkich badaniach dotyczących lakozamidu wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (rozumianej jako: populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej).

W analizie skuteczności klinicznej stosowania retygabiny względem lakozamidu porównano następujące punkty końcowe:

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 302) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 301), a lakozamidem w dawkach: 200 mg/dobę (metaanaliza *Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007*) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza *Chung 2010, Halasz 2009* oraz *Ben-Menachem 2007*),
- odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z co najmniej 75% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 302) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 301), a lakozamidem w dawkach 200 mg/dobę (badanie *Ben-Menachem 2007*) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza *Chung 2010* oraz *Ben-Menachem 2007*),
- odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych od oceny wyjściowej do fazy leczenia podtrzymującego - porównania pośrednie między retygabiną w dawce 600 mg/dobę, 900 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 302) i 1200 mg/dobę (metaanaliza badań 205 i 301), a lakozamidem (tylko populacja ITT) w dawkach 200 mg/dobę (*Ben-Menachem 2007*) oraz 400 mg/dobę (metaanaliza *Chung 2010* oraz *Ben-Menachem 2007*).

Porównanie pośrednie między retygabiną oraz lakozamidem było niemożliwe w odniesieniu do:

- procentowej zmiany częstości napadów padaczkowych częściowych wtórnie uogólnionych w okresie 28 dni, od oceny wyjściowej do fazy podtrzymującej, ponieważ w badaniach dla lakozamidu ten punkt końcowy wyrażono jako odsetek, a w badaniach dla retygabiny wyrażono jako medianę wraz z zakresem lub średnią wraz z odchyleniem standardowym,
- procentu dni wolnych od napadów padaczkowych w okresie fazy podtrzymującej, ponieważ w badaniach dla lakozamidu ten punkt końcowy wyrażono jako odsetek a w badaniach dla retygabiny wyrażono jako średnią wraz z odchyleniem standardowym,
- zmiany częstości napadów i odsetka pacjentów, u których nastąpił $\geq 50\%$ spadek średniej częstości napadów padaczkowych częściowych złożonych lub częściowych wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych w porównaniu do fazy wstępnej, oceniany w badaniu *Chung 2010*, ponieważ nie oceniano go w żadnym badaniu dla retygabiny,
- odsetka pacjentów, u których doszło do wzrostu częstości napadów padaczkowych $>25\%$, oceniany w badaniu *Ben-Menachem 2007*, ponieważ w badaniach dla retygabiny oceniano odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstotliwości napadów padaczkowych od fazy wstępnej do fazy podtrzymującej – czyli inny punkt końcowy,
- oceny choroby mierzonej kwestionariuszami *Clinician Global Impression of Change (CGIC)* i *Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31)*, ocenianych w badaniu *Ben-Menachem 2007*, ze względu na brak możliwości porównania z badaniami dla retygabiny.

a) skuteczność

- odsetek odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości napadów padaczkowych

Wyniki badań nad lakozamidem oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że lakozamid jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości napadów padaczkowych, w dawkach: lakozamid w dawce 200 mg/dobę (metaanaliza badań: RB=1,41, p=0,02, NNT=1), lakozamid w dawce 400 mg/dobę (metaanaliza badań: RB= 1,80 , p<0,0001, NNT=6).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem retygabiny a lakozamidem odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

- odsetek odpowiedzi - odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła co najmniej 75%

Przeprowadzona na podstawie metaanalizy wyników dwóch badań ocena wykazała, że podanie lakozamidu w porównaniu do aktywnego związane jest z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia co najmniej 75% redukcji częstotliwości napadów padaczkowych w dawce 400 mg/dobę (RB=3,00, p<0,001, NNT=8). Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem w dawce 200 mg/dobę a aktywnym placebo w zakresie analizowanego punktu końcowego (*Ben-Menachem 2007*).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem retygabiny a lakozamidem odnośnie proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

- odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe

Wyniki badań nad lakozamidem oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że lakozamid jest istotnie bardziej skuteczny niż aktywne placebo w zakresie odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, gdy podawany jest w dawce 400 mg/dobę (metaanaliza badań: Peto OR=5,85, p=0,01, NNT=35). Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy lakozamidem a aktywnym placebo w zakresie odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych, gdy lakozamid był podawany w dawkach: 200 mg/dobę (populacja ITT *Ben-Menachem 2007*, populacja mITT *Halasz 2009*), 400 mg/dobę (populacja mITT metaanaliza badań *Chung 2010*, *Halasz 2009*).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem retygabiny a lakozamidem odnośnie proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs lakozamid 200 mg/dobę, 400 mg/dobę.

b) bezpieczeństwo

Wyniki dwóch badań nad lakozamidem oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że podanie lakozamidu w dawce 200 mg/dobę związane jest z istotnie większym niż w przypadku aktywnego placebo ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: zawrotów głowy (metaanaliza badań: $p=0,002$, NNH=12), podwójnego widzenia (metaanaliza badań: $p=0,01$, NNH=22), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego ($p < 0,05$, NNH=21).

Wyniki trzech badań nad lakozamidem oraz ich metaanalizy świadczą o tym, że podanie lakozamidu w dawce 400 mg/dobę związane jest z istotnie większym niż w przypadku aktywnego placebo ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: zawrotów głowy (metaanaliza badań: $p < 0,001$, NNH=5), nudności (metaanaliza badań: $p=0,001$, NNH=15), podwójnego widzenia (metaanaliza badań: $p < 0,05$, NNH=12), wymiotów (metaanaliza badań: $p < 0,001$, NNH=17), zaburzeń widzenia (metaanaliza badań: $p=0,006$, NNH=15), zaburzeń koordynacji (metaanaliza badań: $p=0,006$, NNH=16), zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego ($p < 0,05$, NNT=23), ataksji ($p < 0,05$, NNH=11), ciężkiego zdarzenia niepożądane (metaanaliza badań: $p=0,03$, NNH=30), zawroty głowy występujące w fazie zwiększania dawki ($p < 0,05$, NNH=4), zawroty głowy występujące w fazie podtrzymującej dawki ($p < 0,05$, NNH=16), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza badań: $p < 0,001$, NNH=9).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia drżenia ($p < 0,05$), natomiast stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 200 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia zmęczenia ($p < 0,05$); należy jednak podkreślić, że różnice nie dotyczą porównania dawek sobie odpowiadających. Natomiast stosowanie retygabiny w dawkach 600 mg/dobę, 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia żadnego z pozostałych, analizowanych działań niepożądanych względem lakozamidu we wszystkich analizowanych dawkach: 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, takich jak: poważne działania niepożądane, ból głowy, senność, podwójne widzenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie, zaburzenia koordynacji, ataksja, nudności ($p > 0,05$).

Główne ograniczenia dotyczące porównania pośredniego retygabiny względem lakozamidu przy wykorzystaniu wspólnego komparatora - aktywnego placebo:

- porównywane badania różniły się czasem trwania fazy leczenia podtrzymującego: 8 tygodni w badaniu 205 lub 12 tygodni (badania 301 i 302) i 12 tygodni w badaniach lakozamid vs aktywne placebo,
- czas trwania fazy zwiększania dawki leku był różny między badaniami; dla badań porównujących retygabinę z aktywnym placebo wynosił 4 tygodnie (badanie 302), 6 tygodni (badanie 301) oraz 8 tygodni (badanie 205), natomiast dla badań porównujących lakozamid vs aktywne placebo od 4 do 6 tygodni,
- porównywane badania różniły się okresem fazy podwójnie zamaskowanej: 16 tygodni w badaniu 205, badaniu 302 i *Halasz 2009* oraz 18 tygodni w badaniu 301 i badaniach *Chung 2010* oraz *Ben-Menachem 2007*,
- różne definicje populacji ITT w ocenie skuteczności: retygabina vs aktywne placebo w badaniach 205, 301 i 302 populacja ITT EMA zdefiniowana jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu padaczkowego w fazie podtrzymującej; lakozamid vs aktywne placebo w badaniach populacja ITT zdefiniowano jako populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę efektywności klinicznej w fazie podtrzymującej,
- ocena skuteczności klinicznej możliwa była jedynie dla dychotomicznych punktów końcowych - odsetka odpowiedzi, czyli odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów wolnych od napadów padaczkowych; są to jednak podstawowe parametry oceniane w metaanalizach innych autorów, dotyczących terapii padaczki,
- nie było możliwe porównanie wyników dotyczących niektórych punktów końcowych, odnoszących się do skuteczności klinicznej analizowanych leków, ponieważ różniły się one definicjami punktów końcowych lub sposobem ich przedstawienia np. zostały wyrażone w formie mediany lub przyjęto odmienne zakresy grupujące pacjentów w zależności od uzyskanych wyników leczenia lub nie podano dokładnych danych, które pozwoliłyby na porównanie,
- w analizie profilu bezpieczeństwa działania niepożądane oceniane były przez badaczy według różnych skal np. COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) w badaniu 205, podczas gdy w badaniach porównujących lakozamid vs aktywne placebo nie określono wykorzystanej skali oceny działań niepożądanych; ponadto w badaniach referencyjnych podawano prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych według różnych zasad, np. występujące z częstotliwością $\geq 5\%$ w badaniu *Chung 2010* oraz $\geq 10\%$ w badaniu 205; jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzono została w oparciu o szeroką gamę występujących działań niepożądanych, co niwelowało prawdopodobnie ewentualne nieścisłości dotyczące terminologii,

- występujące działania niepożądane były również różnie definiowane, co to oznacza, że w różnych badaniach te same działania niepożądane mogły być w różny sposób opisywane, a bez definicji nie było to możliwe do zweryfikowania, stąd porównywano jedynie działania niepożądane identycznie definiowane,
- również dolny zakres wiekowy pacjentów w poszczególnych próbach klinicznych był różny: minimum 16 lat w grupie retygabiny i 16 lub 18 lat w grupie lakozamidu, jednak średnia wieku w większości badań była podobna – około 30-40 lat.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wobec braku badań klinicznych nad zastosowaniem w rozpatrywanej populacji retygabiny vs aktywny komparator, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 3 podwójnie zaślepienie RCT porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo w populacji lekoopornych (niereagujących na od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych) pacjentów chorych na padaczkę o napadach częściowych, przy czym średnia długość trwania choroby wynosiła od ok. 20 do 23 lat. Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania retygabiny z aktywnym placebo w różnych dawkach:

- **badanie 205 (Porter 2007):** retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę,
- **badanie 302 (Brodie 2010):** retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę,
- **badanie 301 (French 2011):** retygabina 1200 mg/dobę.

Wszystkie w/w badania były **badaniami rejestracyjnymi** i obejmowały:

- fazę wstępną (w której pacjenci przyjmowali swoją standardową terapię składającą się z od 1 do 2 lub 3 leków przeciwpadaczkowych i w której dokonywano oceny wyjściowej częstości napadów padaczkowych; trwała 8 tygodni w każdym badaniu),

- fazę wymuszonego zwiększania dawki – titracji (w której dawkę leku systematycznie zwiększano, aż do osiągnięcia dawki docelowej, w badaniu 205 oraz w badaniu 301 dopuszczano redukcję dawki w przypadku nietolerancji leczenia; w badaniu 205 trwała 8 tygodni, w badaniu 301 – 6 tygodni, w badaniu 302 – 4 tygodnie) oraz

- fazę podtrzymującą (w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku, w badaniu 205 trwała 8 tygodni, w badaniu 301 oraz 302 – 12 tygodni).

Kwalifikacja do badania oraz randomizacja następowały po zakończeniu fazy wstępnej (pacjenci musieli w jej czasie wykazać przynajmniej 4 napady padaczkowe częściowe na miesiąc (w badaniu 302 – na 21 dni) i nie mieć przerwy między kolejnymi napadami dłuższej niż 30 dni, pozostając na od 1 do 2 lekach przeciwpadaczkowych w badaniu 205 i od 1 do 3 w badaniach 301 oraz 302. Faza titracji oraz faza podtrzymująca składały się na czas leczenia podwójnie zaślepionego. W każdym z badań wyniki analizowano osobno dla dwóch faz leczenia w zależności od wymagań agencji rejestracyjnych:

- **populacji ITT (FDA)** - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; **wyniki podano dla całego okresu podwójnie zaślepionego, którego też dotyczą dane na temat bezpieczeństwa terapii.**
- **populacji ITT (EMA)** - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej; **wyniki podano dla fazy podtrzymującej.**

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca wskazał brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego retygabiny z wybranymi, aktywnymi komparatorami oraz możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego jedynie w przypadku lewetiracetamu, lakozamidu i topiramatu.

Wśród głównych ograniczeń badań nad retygabiną vs aktywne placebo można wymienić:

- stosunkowo krótki czas trwania podwójnie zaślepionej fazy badań 205, 301 oraz 302 biorąc pod uwagę przewlekły charakter rozpatrywanego schorzenia – od 4 do 4,5 miesiąca,
- długoterminowe badania nad zastosowaniem retygabiny – badania OLE – trwające od 12 do ok. 32 miesięcy (na czas opracowywania niniejszego raportu) nie były kontrolowane aktywnym placebo,
- w RCT 205, 301 oraz 302 w fazie titracji pacjenci musieli ściśle przestrzegać schematu dochodzenia do dawek retygabiny dla nich zadanych, a okres tej fazy był również ściśle określony. Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy dochodzenie pacjenta do dawki optymalnej jest nie tak usystematyzowane i może trwać przez inny okres czasu, zazwyczaj dłużej, niż w przedmiotowych badaniach,
- pacjenci w badaniach 205, 301 oraz 302 randomizowani byli do określonych dawek retygabiny, rozpoczynając terapię od 300mg leku i kolejno zwiększając o 150mg do osiągnięcia dawki zadanej zgodnie z randomizacją. Można przypuszczać zatem, że część pacjentów mimo że dobrze odpowiadała na mniejszą

dawkę leku, musiała ją zwiększać do osiągnięcia dawki zrandomizowanej i na odwrót – część pacjentów mogła odpowiedzieć dopiero na większą dawkę retygabiny, ale musiała pozostać na mniejszej zrandomizowanej, przy czym mogło to mieć też przełożenie na bezpieczeństwo terapii. Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy pacjent nie jest 'przymuszany' do przyjmowania ściśle określonej z góry dawki leku, ale przyjmuje taką, jaka jest dla niego skuteczna i ma jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa,

- badanie 205 różniło się w pewnym stopniu od badań 301 oraz 302 w zakresie metodyki jego prowadzenia i ze względu na konieczność zestawienia jego wyników z badaniami 301 oraz 302, w badaniu tym przeprowadzono liczne szacowania post-hoc odślepione dla badaczy,

- badania 205, 301 oraz 302 dotyczyły szerokiej populacji osób chorych na padaczkę lekooporną – na różnych liniach leczenia (powyżej I), co utrudnia interpretację wyników w kontekście wnioskowanej tylko III linii leczenia,

- stosunkowo niewielki odsetek pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia we wszystkich rozpatrywanych badaniach RTC – średnia wieku kształtowała się na poziomie ok. 37 lat i odchylenie standardowe – nie więcej niż 13.

Ponadto, Trobalt został zarejestrowany w Unii Europejskiej w rozpatrywanym wskazaniu pod koniec marca 2011 roku, nieco później – w czerwcu 2011 roku – pod inną nazwą substancji i handlową w USA (odpowiednio – ezogabina i Potiga). Biorąc pod uwagę krótką, bo około roczną obecność substancji na rynku, niewielkie jest doświadczenie na temat stosowania retygabiny w odniesieniu do jej bezpieczeństwa w normalnych warunkach praktyki klinicznej,

Wyniki dla badań 205, 301 oraz 302 – podano wyniki istotne statystycznie metaanaliz w zależności od dawki i w rozbiu na dwie rozpatrywane fazy badania lub pojedynczych badań, jeśli metaanaliza nie była przeprowadzona

Tabela 30. Wyniki dla badań 205, 301 oraz 302

Punkt końcowy	Wynik istotny statystycznie na korzyść retygabiny	
	Cała faza podwójnie zaślepiona	Faza podtrzymania
Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni – brak metaanalizy, wyniki podane dla poszczególnych badań	600mg/d - dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów 900mg/d i 1200mg/d we wszystkich badaniach, w których te dawki były podawane	600mg/d i 900mg/d w badaniu o większej liczbie pacjentów 1200mg/d we wszystkich badaniach, w których dawka ta była podawana
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni	900mg/d (WMD=-18,29, p=0,017) 1200mg/d (WMD=-23,56, p=0,0005)	brak istotnej statystycznie różnicy dla wszystkich dawek
Odsetek odpowiedzi - proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni	600mg/d (RB=1,71, p=0,001, NNT=9) 900mg/d (RB=2,19, p<0,0001, NNT=6) 1200mg/d (RB=2,36, p<0,0001, NNT=5)	900mg/d (RB=2,13, p<0,0001, NNT=5) 1200mg/d (RB=2,12, p<0,0001, NN=4)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%	900mg/d (RB=1,86, p=0,19, NNT=16)	600mg/d (RB=2,00, p=0,009, NNT=13) 900mg/d (RB=2,40, p=0,001, NNT=10) 1200mg/d (RB=2,90, p<0,0001, NNT=6)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75%	600mg/d (RB=2,08, p=0,001, NNT=10) 900mg/d (RB=2,44, p<0,0001, NNT=8) 1200mg/d (RB=2,14, p=0,0003, NNT=8)	900mg/d (RB=1,97, p=0,0007, NNT=8) 1200mg/d (RB=1,57, p=0,04, NNT=13)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 25 do 50%	brak istotnych statystycznie różnic między retygabiną we wszystkich dawkach a aktywnym placebo	
Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe	1200mg/d (Peto OR=3,67, p=0,027, NNT=33)	1200mg/d (RB=3,45, p=0,015, NNT=18)
Procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły	brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę we wszystkich dawkach a grupą otrzymującą aktywne placebo	
Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów	900mg/d (RR=0,75, p=0,03, NNT=12) 1200mg/d (RR=0,73, p=0,03, NNT=11)	900mg/d (RR=0,72, p=0,045, NNT=13) 1200mg/d (RR=0,58, p=0,005, NNT=9)

padaczkowych

Jak widać powyżej, wraz ze wzrostem dawki zwiększa się skuteczność retygabiny. Ponadto, dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% odnotowano **wynik istotny statystycznie na niekorzyść retygabiny: w całej fazie podwójnie zaślepionej dla dawek 900mg** (RB=0,51, p=0,0001, NNH=8) oraz **1200mg** (RB=0,61, p=0,005, NNH=10), **w fazie podtrzymania dla dawek 600mg** (RB=0,58, p=0,002, NNH=9), **900mg** (RB=0,41, p=0,02, NNH=6) oraz **1200mg** (RB=0,61, p=0,02, NNH=11).

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane były zazwyczaj związane z zaburzeniami w obrębie ośrodkowego systemu nerwowego, większość z nich pojawiała się w fazie wymuszonego zwiększania dawki (titracji) i zazwyczaj zmniejszała nasilenie w fazie podtrzymania. Zauważyć można, że **wzrost dawki zazwyczaj przekładał się na wzrost toksyczności leczenia**, a także rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i tak w badaniu:

- 205 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 12,5% pacjentów, w grupie otrzymującej 600mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900mg retygabiny – 20%, natomiast w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 30%
- 302 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8% pacjentów, w grupie otrzymującej 600mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900mg retygabiny – 26%
- 301 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8,6% pacjentów, a w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 27% pacjentów

Zazwyczaj przez zdarzenia niepożądane w grupie placebo rezygnacje z badania spowodowane były w ok. 50%, natomiast w grupie retygabiny – w ok. od 50 do 80% w miarę wzrostu dawki.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie retygabiny w porównaniu do grupy placebo były zaburzenia typowe dla leków przeciwpadaczkowych: senność, zawroty głowy, stan splątania, zaburzenia mowy, zmęczenie, drżenie, amnezja, zaburzenie myślenia, zaburzenia chodu i parestezje.

Ogólnie, podawanie retygabiny w badaniach klinicznych związane było z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, ale zazwyczaj były one nieciężkie. W opinii CHMP oceniającego retygabinę w ramach centralnej procedury rejestracyjnej, szczególny nacisk powinien być kładziony na obserwowanie i ocenę zaburzeń ze strony układu moczowego w czasie stosowania retygabiny.

Wyniki badań 205, 301 oraz 302 - podano wyniki istotne statystycznie metaanaliz w zależności od dawki

Tabela 31. Wyniki dla badań 205, 301 oraz 302

Dawka retygabiny	Wynik metaanaliz istotny statystycznie – wzrost częstości występowania w grupie retygabiny vs aktywne placebo
600mg/d	rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (metaanaliza: RR=1,80, p=0,0097, NNH=14) zawroty głowy (metaanaliza: RR=2,39, p=0,0021, NNH=13) senność (metaanaliza: RR=1,75, p=0,0195, NNH=16) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=3,57, p=0,0015, NNH=18)
900mg/d	rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza: RR=2,5, p<0,0001, NNH=7) zawroty głowy (metaanaliza: RR=4,03, p<0,0001, NNH=6) senność (metaanaliza: RR=2,81, p<0,0001, NNH=7) stan splątania (metaanaliza: OR=3,17, p=0,0083, NNH=23) drżenie (metaanaliza: RR=4,37, p=0,0009, NNH=14) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=3,53, p=0,002, NNH=19) osłabienie (metaanaliza: RR=2,33, p=0,008, NNH=16)
1200mg/d	rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza: RR=2,74, p<0,0001, NNH=6) zawroty głowy (metaanaliza: RR=3,16, p<0,0001, NNH=5) senność (metaanaliza: RR=2,12, p<0,0001, NNH=7) stan splątania (metaanaliza: RR=5,42, p<0,0001, NNH=7) drżenie (metaanaliza: RR=3,49, p=0,0014, NNH=13) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=4,29, p=0,0002, NNH=14) zaburzenia mowy (metaanaliza: OR=7,95, p<0,0001, NNH=9)

Porównania pośrednie retygabina vs aktywne komparatory poprzez aktywne placebo

Wobec braku pierwotnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio retygabinę i wskazane w AW aktywne komparatory, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich badań nad retygabiną oraz aktywnymi komparatorami poprzez aktywne placebo jako wspólny komparator. Zauważyć należy, że porównania pośrednie odznaczają się o wiele niższą wiarygodnością od badań bezpośrednich (np. ryzyko doboru niejednorodnych populacji w zestawianych badaniach, prowadzenie badań w innych warunkach). Ponadto, znaczna część wskazanych aktywnych komparatorów to substancje od wielu lat obecne na rynku, a więc zarejestrowane wiele lat temu (np. w latach 1980-tych lub 1990-tych), gdy praktyka

przewodzenia badań klinicznych różniła się od tej, która wymagana jest obecnie. Zatem do interpretacji porównań pośrednich należy podchodzić z dużą ostrożnością.

Zgodnie z AW, przeprowadzenie porównania pośredniego retygabina vs aktywny komparator poprzez aktywne placebo możliwe było jedynie w przypadku lewetiracetamu, lakozamidu i topiramatu. Wyniki były następujące:

a) lewetiracetam: retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem lewetiracetamu w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg, w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych, proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę i 3000 mg/dobę ($p > 0,05$).

W przeprowadzonej analizie profilu bezpieczeństwa wykazano, że przyjmowanie retygabiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, $p = 0,005$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,04$), zawroty głowy (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,0029$), senność (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,02$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$).

b) topiramát: stosowanie topiramatu w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg lub 1000 mg jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę oraz stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę ($0,01 < p < 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów osiągających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych. Stosowanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ($p > 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

Wykazano, że podawanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ($p > 0,05$) w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs topiramát 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

Analiza profilu bezpieczeństwa obu leków wykazała, że stosowanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę w miejsce topiramatu w dawkach 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zawrotów głowy ($p < 0,05$).

c) lakozamid: na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie retygabiny (w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg lub 1200 mg) nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem lakozamidu (w dobowych dawkach 200 mg lub 400 mg) odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% lub co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

Stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia drżenia ($p < 0,05$), natomiast stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 200 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia zmęczenia ($p < 0,05$); należy jednak podkreślić, że różnice nie dotyczą porównania dawek sobie odpowiadających.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Craig 2011	Wielka Brytania, stosowanie	• placebo	Analiza użyteczności	W analizie bazowej, opartej o dane kliniczne za okres fazy podtrzymującej,

<p><u>Źródła finansowania:</u> zlecone przez NIHR HTA</p>	<p>retigabiny w II rzucie leczenia dodanego wśród dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną</p>	<ul style="list-style-type: none"> • eslikarbazepina • lakozamid • pregabalina • tiagabina • zonisamid <p>Wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gabapentynę • lamotryginę • lewetiracetam • okskarbazepinę • walproinian sodu • topiramát <p>ze względu na fakt, iż zgodnie z wytycznymi NICE produkty wykluczone mają zastosowanie na innym, wcześniejszym etapie leczenia (patrz tabela 63 poniżej)¹</p>	<p>kosztów. Perspektywa płatnika publicznego.</p> <p>Źródło danych o skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie 205 (<i>Porter 2007</i>) • 301 (<i>French 2011</i>) • 302 (<i>Brodie 2010</i>) 	<p>retigabina była interwencją zdominowaną przez tiagabinę. ICER dla retigabiny porównywanej z brakiem leczenia wyniósł £66,334 per QALY (dla tiagabiny £46,716 per QALY). Retigabina i tiagabina zdominowały natomiast lakozamid oraz eslikarbazepinę. Zonisamid został zdominowany tylko przez tiagabinę.</p> <p>W przypadku oparcia się o dane kliniczne za okres całej fazy podwójnie zaślepionej, retigabina została zdominowana przez tiagabinę jak i pregabalina, okazując się opcją zarówno droższą jak i mniej skuteczną. Przy współczynniku ICER w wysokości £24,450 per QALY, tylko pregabalina okazała się opcją kosztowo-użyteczną przy progu opłacalności £30,000 per QALY.</p>
---	---	---	---	---

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali szeroki zakres źródeł (pominięta została baza *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, ale została ona przeszukana na etapie wyszukiwania źródeł informacji dotyczących jakości życia). Konstrukcja zastosowanych haseł kwerendy była co do zasady prawidłowa. Wśród haseł odnoszących się do interwencji brakuje hasła „Trobalt”, ale ograniczenie to można uznać za pomijalne, gdyż prawdopodobnie nie doprowadziło ono do pominięcia publikacji dotyczących ocenianej interwencji – dla ich zidentyfikowania powinno wystarczyć użycie hasła „retigabine” i synonimów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano tylko jedno doniesienie naukowe dotyczące użyteczności kosztowej stosowania retigabiny jako terapii *add-on* w grupie dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie (*Craig 2011*). Dodatkowo, wyszukano cztery publikacje dotyczące dostępnych na polskim rynku technologii alternatywnych wobec retigabiny, co zapewniło przydatny wgląd w stosowane w analizach metody modelowania i założenia konstrukcji modelu.

Przeprowadzenie walidacji konwergencji analizy ekonomicznej wnioskodawcy względem analizy *Craig 2011* było trudne do przeprowadzenia ze względu na odmienność założeń przyjętych w modelu wnioskodawcy. W odróżnieniu od analizy *Craig 2011*, stanowiącej podstawę rekomendacji NICE, analiza polskiego wnioskodawcy:

- uwzględnia wpływ dawki leku na uzyskiwane efekty zdrowotne;
- uwzględnia zależność zużycia zasobów medycznych od częstotliwości napadów padaczkowych (czyli uwzględnia różny koszt opieki medycznej u pacjentów odpowiadających na leczenie, pacjentów nieodpowiadających i rezygnujących z leczenia z powodu działań niepożądanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zgodnie z opiniami 9 ekspertów klinicznych, z którymi przeprowadzono badanie kwestionariuszowe);
- przyjmuje inne wartości jakości życia pacjentów (obok badania *Selai 2002* zostały one zaczerpnięte również z badania *Messori 1998*, co poprawiło wpływ ocenianej technologii lekowej na jakość życia);
- zakłada brak różnic w skuteczności klinicznej stosowania retigabiny i lakozamidu w rozważanym wskazaniu, co uzasadniło przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie *Craig 2011*, w horyzoncie czasowym dwóch lat i przy stopie dyskontowej 3,5% dla kosztów, jaki i efektów zdrowotnych, ICER dla retigabiny w porównaniu z placebo wyniósł **£66,334 per QALY** przy przyjęciu danych odnośnie skuteczności klinicznej **tylko dla fazy podtrzymującej**, oraz **£62,608 per QALY** dla okresu od początku badania – tj. **dla całej fazy podwójnie zaślepionej**. Przeprowadzono również

¹ Co ważne z punktu widzenia oceny retigabiny, eslikarbazepina, lakozamid, pregabalina, tiagabina i zonisamid są rekomendowane na późniejszym etapie leczenia ze względu na ich niższą użyteczność kosztową w porównaniu z gabapentyną, lamotryginą, lewetiracetamem, okskarbazepiną, walproinianem sodu i topiramatem, a nie ze względu na ich lepszą skuteczność w cięższych przypadkach lekooporności.

analizę sekwencyjną, która wykazała, iż konieczne byłoby przyjęcie progu opłacalności w wysokości **£67,000 per QALY**, aby retygabina była kosztowo-użyteczna bez względu na jej miejsce w sekwencji leków. Przy **obecnie przyjmowanym progu** opłacalności w Wielkiej Brytanii w wysokości **£30,000 per QALY** tylko pregabalina okazała się kosztowo-użyteczna.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt (retygabina) na warunkach zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny, a także ocena adekwatności kosztu stosowania retygabiny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Wnioskodawca ubiega się o wpisanie do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych kolejnej odrębnej grupy limitowej, w ramach której stosowanie retygabiny będzie współfinansowane ze środków publicznych we wskazaniu refundacyjnym „padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”.² Wyodrębnienie momentu zastosowania ocenianej interwencji – wyłącznie w sytuacji, gdy co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) – ma zapewnić ochronę budżetu płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wykorzystania ocenianej interwencji na wcześniejszych niż III liniach leczenia, gdyż [REDAKTOWANE] substancji czynnych aktualnie refundowanych w leczeniu padaczki odpornej na leczenie (z grupy Epi-lo). Należy jednak zwrócić uwagę, iż zgodnie z propozycją wnioskodawcy retygabina finansowana będzie ze środków publicznych przy braku tolerancji lub skuteczności co najmniej jednego z leków z grupy Epi-lo, a nie jako lek „ostatniego rzutu”.

Technika analityczna

Dla porównania Trobaltu z aktywnym placebo przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-użyteczności (CUA), a dla porównania ocenianej interwencji z stosowaniem lakozamidu w rozważanym wskazaniu deterministyczną analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadniono wykazaniem w przeglądzie systematycznym badań klinicznych występowaniem istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania retygabiny w porównaniu z aktywnym placebo w terapii dorosłych chorych z padaczką oporną na leczenie oraz istotnym wpływem występowania napadów padaczkowych na jakość życia pacjentów. Dodatkowo podkreślono, że analizie CUA przyznano priorytet zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Natomiast ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania retygabiny (w dawce 600-1200 mg/d) i lakozamidu (w dawce 200-400 mg/d) w analizowanym wskazaniu, dla porównania tych technologii przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na brak informacji na temat dawkowania porównywanych technologii w polskiej praktyce klinicznej, porównanie kosztów stosowania retygabiny i lakozamidu przeprowadzono z uwzględnieniem następujących wariantów dawkowania:

- DDD lakozamidu (300 mg/d) i DDD retygabiny (900 mg/d)³ oraz
- dawek równoważnych (retygabina [REDAKTOWANE] lakozamid [REDAKTOWANE]), wyznaczonych na podstawie wyników porównania pośredniego z wykorzystaniem meta-regresji.⁴

² Przywołana treść pochodzi z analizy, treść z wniosku: ”Trobalt jako terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).”

³ Tymczasowa dawka dzienna retygabiny i dawka dzienna lakozamidu zdefiniowane przez WHO.

⁴ Wyliczono, że zastosowanie lakozamidu w dawce [REDAKTOWANE] wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak zastosowanie retygabiny w dawce [REDAKTOWANE] jeśli chodzi o zrównoważenie odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją początkowej częstotliwości napadów wśród pacjentów z populacji

Ponadto, analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 3 wariantach:

- przy uwzględnieniu aktualnych cen leków Vimpat (lakoamid) na rynku prywatnym (brak refundacji: koszt leków Vimpat w 100% pokrywany przez pacjenta);
- przy założeniu objęcia finansowaniem ze środków publicznych stosowania leków Vimpat w III rzucie leczenia padaczki i utworzenia odrębnej grupy limitowej dla retygabiny i lakoamidu;
- przy założeniu objęcia finansowaniem ze środków publicznych stosowania leków Vimpat w III rzucie leczenia padaczki i utworzenia wspólnej grupy limitowej dla retygabiny i lakoamidu.

Porównywane interwencje

Jako komparator dla ocenianej interwencji dobrano aktywne placebo (brak interwencji w III linii leczenia, czyli ograniczenie się do stosowania dotychczasowego schematu terapii), a także stosowanie leku Vimpat (lakoamid) w rozpatrywanym wskazaniu jako potencjalny komparator, ze względu na pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej AOTM dla stosowania lakoamidu w leczeniu padaczki w III rzucie.

Wnioskodawca uzasadnia, iż zdefiniowanie momentu zastosowania retygabiny w leczeniu dodanym pacjentów z analizowanej populacji sprawia, że nie jest zasadne uwzględnienie leków z grupy Epi-lo jako komparatorów. Rzeczywiście, proponowane przez wnioskodawcę ograniczenie refundacji Trobaltu do sytuacji, gdy co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany oznacza, iż w odróżnieniu od substancji czynnych z grona Epi-lo, które mogą być zastosowane na każdym etapie leczenia dodanego, retygabina będzie współfinansowana ze środków publicznych dopiero od III rzutu leczenia. Tym niemniej, wielość możliwych do zastosowania schematów i sekwencji leczenia padaczki lekoopornej oznacza, że w III i kolejnych rzutach leczenia możliwe jest stosowanie leków z grupy Epi-lo (jak i nawet leków I generacji, przy czym z mniejszym prawdopodobieństwem – są one zazwyczaj wykorzystywane na początkowej linii leczenia, a w mniejszej ilości na kolejnych – patrz pkt. 3.1. „Alternatywne technologie medyczne” w części klinicznej). Wigabatryna, gabapentyna, lamotrygina, tiagabina, topiramatu, okskarbazepina oraz lewetiracetam nie są więc ściśle interwencjami II linii leczenia, lecz równie dobrze mogą być stosowane na kolejnych etapach terapii, także tych dla których proponuje się wprowadzenie współfinansowania retygabiny ze środków publicznych (III rzut i następne). Aby definitywnie wykluczyć leki z grupy Epi-lo jako komparatory konieczne byłoby ograniczenie współfinansowania retygabiny do terapii „ostatniego rzutu” – kiedy wcześniejsze stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny oraz lewetiracetamu okazało się nieskuteczne lub nie było tolerowane przez pacjenta.

Natomiast odnośnie doboru leku **Vimpat** (lakoamid) jako komparatora dla ocenianej interwencji, należy zwrócić uwagę iż jest to **produkt dotychczas niefinansowany ze środków publicznych**, znajdujący się na etapie negocjacji cenowych z resortem zdrowia.

Ceny detaliczne Vimpatu uwzględnione w modelu zostały zgodnie z twierdzeniami autorów analizy zaczerpnięte [redacted]. Weryfikacja tego źródła przez analityka AOTM wskazuje, że na dzień 24 maja 2012 r. ceny detaliczne Vimpatu były [redacted] niż przyjęte w modelu dla każdej dawki i wielkości opakowania [redacted].

Tabela 33. Ceny detaliczne produktu leczniczego Vimpat na podstawie danych z [redacted]

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Cena	
				Model [redacted]	Na dzień 24 maja 2012 r.
Vimpat	tabl. powl.	200 mg	56 tabl.	[redacted]	903,29
Vimpat	tabl. powl.	150 mg	56 tabl.	[redacted]	677,46
Vimpat	tabl. powl.	100 mg	56 tabl.	[redacted]	451,64
Vimpat	tabl. powl.	50 mg	14 tabl.	[redacted]	56,14

ITT-FDA (czyli z uwzględnieniem pacjentów rezygnujących z leczenia ze względu na działania niepożądane - wzięto więc pod uwagę zarówno skuteczność kliniczną jak i bezpieczeństwo).

Ponadto, z danych sprzedażowych [redacted] przywołanych w modelu wynika, iż liczba sprzedanych opakowań leku Vimpat była [redacted] w porównaniu ze sprzedażą produktów leczniczych, których stosowanie w leczeniu padaczki lekoopornej jest współfinansowane ze środków publicznych (odnośnie sprzedaży leków z grupy Epi-lo za okres od 2007 r. do III kwartału 2011 r. patrz tabela 7 powyżej).

Tabela 34. Liczba sprzedanych opakowań leku Vimpat [redacted] wg informacji od wnioskodawcy

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań	
				za okres	[redacted]
Vimpat	tabl. powl.	200 mg	56 tabl.		[redacted]
Vimpat	tabl. powl.	150 mg	56 tabl.		[redacted]
Vimpat	tabl. powl.	100 mg	56 tabl.		[redacted]
Vimpat	tabl. powl.	50 mg	14 tabl.		[redacted]

Wynika z tego, że wbrew najlepszej praktyce, jako komparator dobrano lek niefinansowany ze środków publicznych i bardzo rzadko stosowany w praktyce klinicznej.

Reasumując, oparcie analizy ekonomicznej na porównaniu stosowania retygabiny z aktywnym placebo (brakiem interwencji wspomagającej dotychczasowe leczenie) lub z lekiem nier refundowanym w III rzucie terapii (potencjalnie refundowanym po uzyskaniu pozytywnej decyzji MZ), sprowadza się do pominięcia porównania interwencji wnioskowanej z lekami, które zgodnie z literaturą i praktyką kliniczną wynikającą z opinii ekspertów, są najczęściej stosowane oraz zalecane w padaczce lekoopornej (leki z grupy Epi-lo). Uzasadnieniem dla takiego sposobu postępowania ma być ograniczenie wskazania refundacyjnego retygabiny do sytuacji, gdy wypróbowano już co najmniej jeden z leków refundowanych w terapii *add-on* i okazał się on nieskuteczny lub nietolerowany. Oznacza to wzbogacenie opcji terapeutycznych dostępnych w III rzucie leczenia, ale wiąże się z [redacted] dla płatnika publicznego, jeśli zamiast [redacted] leków z grupy Epi-lo miałyby być przepisywany lek oceniany.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent) oraz z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów pośrednich).

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy ustalono na poziomie 3 lat, zarówno dla kosztów, jaki i efektów zdrowotnych (porównanie retygabiny z placebo). Natomiast analizę minimalizacji kosztów porównującą retygabinę z lakozamidem przeprowadzono w horyzoncie jednego roku.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi, w analizie przyjęto stopę dyskontową w wysokości 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Koszty

W opracowaniu uwzględnione zostały mierzalne koszty różniące istotnie z perspektywy płatnika publicznego, należące do następujących kategorii:

- współfinansowanie stosowania produktu leczniczego Trobalt lub Vimpat;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych;
- finansowanie świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych;
- finansowanie transportu pacjenta karetką do szpitala;
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć).

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta zidentyfikowano dodatkowo koszt dopłat za leki stosowane w leczeniu wspomagającym oraz koszt dojazdu pacjenta do placówki medycznej ponoszony we własnym zakresie.⁵

Kalkulację kosztów jednostkowych stosowania retygabiny przeprowadzono z uwzględnieniem cen zbytu netto leków Trobalt zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny oraz zasad refundacji wynikających z Ustawy o refundacji.

Na cele analizy minimalizacji kosztów oceniającej zasadność ekonomiczną stosowania retygabiny w miejsce lakozamidu w rozpatrywanym wskazaniu, dla określenia aktualnej wysokości cen leków Vimpat posłużono się informacjami [redacted] wariant 1. – brak refundacji leków Vimpat; natomiast kształt rynku sprzedaży określono na podstawie danych sprzedażowych [redacted] za okres [redacted]

W ramach wariantu 2., przeprowadzono symulację wysokości kosztu lakozamidu w sytuacji objęcia finansowaniem ze środków publicznych jego stosowania w leczeniu III rzutu padaczki, przy utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla tego leku. Ceny leków Vimpat określono na podstawie informacji uzyskanych od [redacted], dotyczących wysokości cen zbytu netto tych leków [redacted]. Kontrowersyjnie przyjęto, że refundacja nie wpłynie na wysokość cen zbytu netto leków Vimpat, jako argument przywołując fakt, że średnia względna różnica w cenach na rynku prywatnym w Polsce i w krajach europejskich gdzie lakozamid jest finansowany ze środków publicznych jest bliska 0%. Rozumowanie, iż ceny zbytu leków Vimpat nie ulegną zmianie w przypadku refundacji lakozamidu, gdyż średnia ważona różnica w cenach na rynku prywatnym w Polsce i w krajach europejskich, gdzie lakozamid jest refundowany jest bliska 0%, można uznać za uproszczone. Pomimo, iż cena tego samego produktu w innych krajach jest brana pod uwagę w ramach negocjacji cenowych, poszczególne kraje stosują tu różne metody, np. odwołanie się do średnich/najniższych cen w grupie wybranych krajów referencyjnych. Ważnym kryterium jest również ocena czy cena nowych produktów jest konkurencyjna w stosunku do już istniejących na rynku. W poszczególnych krajach funkcjonują różne systemy ustalania cen i refundacji leków i muszą one uwzględniać fakt, iż każdy kraj ustala własne priorytety zdrowotne, dysponuje innym budżetem na leczenie, inna może być również gotowość społeczeństwa do zapłaty za wprowadzenie na rynek nowego leku obok dotychczas stosowanych.

Na potrzeby wariantu 3., zakładającego utworzenie wspólnej grupy limitowej dla retygabiny i lakozamidu, przyjęto ceny zbytu netto tych leków jak w poprzednich wariantach, natomiast – ze względu na brak jakichkolwiek danych uzasadniających inne wnioskowanie – upraszczająco uznano, że ich udział w rynku [redacted] i wyniesie [redacted]

Przyjęte w AW koszty DDD retygabiny i lakozamidu podsumowuje tabela poniżej.

Tabela 35. Podsumowanie kosztów retygabiny i lakozamidu uwzględnionych w ramach analizy podstawowej

Warianty analizy	Substancja czynna	Koszt DDD z perspektywy NFZ w roku			Koszt DDD z perspektywy pacjenta w roku		
		2012	2013	2014	2012	2013	2014
Wariant 1. (aktualna sytuacja kosztowa lakozamidu)	Retygabina*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Lakozamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant 2. (symulacja)	Retygabina*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁵ Ponadto, w ramach analizy z perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie, do których zaliczono: koszt świadczeń Zakładu Ubezpieczeń Socjalnych (emerytura, renty: zdrowotna, socjalna) oraz koszt utraconego dnia pracy wśród pracujących chorych lub ich opiekunów. Jako że przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej nie jest wymagane przez Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań, wyniki analizy z tej perspektywy są w analizie weryfikacyjnej omówione bardzo skrótowo.

Warianty analizy	Substancja czynna	Koszt DDD z perspektywy NFZ w roku			Koszt DDD z perspektywy pacjenta w roku		
		2012	2013	2014	2012	2013	2014
refundacji lakozamidu – osobne grupy limitowe)**	Lakozamid	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant 3. (symulacja refundacji lakozamidu – wspólna grupa limitowa)** #	Retygabina	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Lakozamid	██████	██████	██████	██████	██████	██████

* wartości uwzględnione przy porównaniu z placebo

** założono brak redukcji cen zbytu netto leków Vimpat w wyn ku refundacji

udział retygabiny i lakozamidu w grupie limitowej ██████████

Wyceny punktowe świadczeń medycznych istotnych z perspektywy NFZ zaczerpnięto z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ, a rodzaj zużywanych zasobów zidentyfikowano w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 9 referencyjnych ośrodków medycznych. Częstotliwość rozliczania poszczególnych świadczeń oceniono zaś na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną i/albo na podstawie przywołanego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 9 ośrodków medycznych.

Model

W analizie wykorzystany został model Markowa sporządzony w skoroszycie MS Excel® 2007.

Modelowanie przeprowadzono dla oceny zasadności stosowania retygabiny w miejsce placebo, symulując konsekwencje kliniczne i kosztowe porównywanych interwencji. Prawdopodobieństwo niepowodzenia w leczeniu oparto o wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych, bez ich ekstrapolacji poza okres obserwacji. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, modelowano wtórną jej utratę w oparciu o wyniki badań otwartych, będących kontynuacją randomizowanych badań klinicznych. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem korelacji dawki leku i efektu zdrowotnego obserwowanego w wyniku jej zastosowania, uwzględniając dodatkowe efekty stosowania retygabiny w dawkach z zakresu od 600 do 1200 mg/d.

Pacjent wprowadzany jest do modelu poprzez stan „Rozpoczęcie leczenia”. Pacjent z grupy badanej jest następnie poddawany leczeniu retygabiną w dawce 300 mg/d, następnie – w przypadku braku odpowiedzi – dawka jest zwiększana o 150 mg tygodniowo, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej dla danego pacjenta (dawki, wobec której występuje odpowiedź na leczenie) lub dawki maksymalnej, czyli 1200 mg/d (pacjent nieodpowiadający na leczenie), po osiągnięciu których kończony jest etap miareczkowania i następuje przejście do następnego stanu w modelu. Pacjenci odpowiadający na leczenie przechodzą do stanu „Odpowiedź na leczenie”, składającego się z dwóch podstanów:

- zadawalająca odpowiedź (od 50 do 99% redukcji częstotliwości napadów)
- pełna odpowiedź (100% redukcji częstotliwości napadów).

Pacjenci nieodpowiadający na leczenie przechodzą do stanu „Brak odpowiedzi na leczenie”. Na każdym etapie pacjent może doznać działań niepożądanych przerywających leczenie (przejście do stanu „Rezygnacja z powodu działań niepożądanych”) lub zgonu (przejście do absorbującego stanu „Zgon”).

W modelu nie uwzględniono kolejnych rzutów leczenia.

Schemat modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przedstawia się poniżej.

Schemat 1. Schemat modelu decyzyjnego, na którym oparto wnioskowanie.



Najważniejsze parametry przyjęte w modelu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy dla porównania retygabiny z aktywnym placebo

Parametr		Wartość (95% CI)	Źródło
Koszt mg retygabiny (Trobalt) w PLN – dotyczy porównania z aktywnym placebo oraz wariantu porównania retygabiny z lakozamidem nieuwzględniającego utworzenia wspólnej grupy limitowej			
2012	Perspektywa płatnika publicznego	██████████	Na podstawie informacji uzyskanych od podmiotu odpowiedzialnego
	Perspektywa pacjenta	██████████	
2013	Perspektywa płatnika publicznego	██████████	
	Perspektywa pacjenta	██████████	

Parametr		Wartość (95% CI)	Źródło
2014 i później	Perspektywa płatnika publicznego	██████████	
	Perspektywa pacjenta	██████████	
Udział w sprzedaży DDD retygabiny poszczególnych opakowań Trobalt (w %)	Trobalt Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg)	██████████	Na podstawie informacji o odsetku sprzedaży poszczególnych opakowań Trobalt w Niemczech i Wielkiej Brytanii w okresie od maja do października 2011 r.
	Trobalt 50 mg x 84 tab.	██████████	
	Trobalt 50 mg x 21 tab.	██████████	
	Trobalt 100 mg x 84 tab.	██████████	
	Trobalt 200 mg x 84 tab.	██████████	
	Trobalt 300 mg x 84 tab.	██████████	
	Trobalt 400 mg x 84 tab.	██████████	
Śmiertelność i charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji			
SMR dla pacjentów z padaczką lekooporną		██████████	Meta-analiza wyników badań <i>Rakitin 2010</i> i <i>Neligan 2011</i>
Roczne ryzyko wtórnego zaprzestania stosowania leczenia dodanego (w %)		██████████	Agregacja wyników badań 212, 303 i 304 w okresie od 12. do 28. miesiąca obserwacji
Powód wtórnego zaprzestania stosowania retygabiny (w %)	Działania niepożądane	██████████	Agregacja wyników badań 303 i 304
	Inne, w tym wtórny brak odpowiedzi	██████████	Agregacja wyników badań 303 i 305

Parametr		Wartość (95% CI)	Źródło
Wiek pacjenta z padaczką lekooporną		██████████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów
Odsetek kobiet w populacji pacjentów z padaczką lekooporną		██████████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Odsetek napadów padaczkowych		██████████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Liczba lat od zdiagnozowania padaczki		██████████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród 304 pacjentów
Wariant 1.	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	██████████	meta-analiza połączona z modelowaniem wyników referencyjnych badań klinicznych Porter 2007, Brodie 2010, French 2011 i Valeant Pharmaceuticals 2010
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	██████████	
Wariant 2. (główny)	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	██████████	Wyniki badania kwestionariuszowego wśród ekspertów

Parametr		Wartość (95% CI)	Źródło
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	██████████	
Wariant 3.	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie i nieodpowiadających na leczenie (niekontrolowana padaczka)	██████████	meta-analiza połączona z modelowaniem wyników referencyjnych badań klinicznych Porter 2007 i Brodie 2010 wśród pacjentów polskich
	Częstotliwość napadów w miesiącu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (redukcja od 50-99%)	██████████	
Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji⁶			
Wariant 1.	Jakość życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie	0,84	Wyniki przedstawione w Wilby 2005
	Jakość życia wśród pacjentów osiagających co najmniej 50% redukcję w częstotliwości napadów	0,90	

⁶ Analiza główna (wariant 3) uwzględnia średnią z przedstawionych wariantów.

Parametr		Wartość (95% CI)	Źródło
	Jakość życia pacjentów bez napadów	0,94	
Wariant 2.	Jakość życia pacjenta nieodpowiadającego na leczenie	0,55	Wyniki przedstawione w <i>Bolin 2010</i>
	Jakość życia wśród pacjentów osiagających co najmniej 50% redukcję w częstotliwości napadów	0,83	
	Jakość życia pacjentów bez napadów	0,96	
Skuteczność kliniczna porównywanych technologii w odniesieniu do placebo (w %)			
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (redukcja co najmniej 50%) w grupie placebo w fazie podtrzymującej		21,80 (17,81-26,07)	Metaanaliza wyników badań <i>Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011</i>
Prawdopodobieństwo uzyskania pełnej odpowiedzi (redukcja 100%) w grupie placebo w fazie podtrzymującej		2,10 (0,90-3,77)	Metaanaliza wyników badań <i>Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011</i>
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie placebo		9,34 (6,77-12,27)	Metaanaliza wyników badań <i>Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011</i>
Wpływ zmiany dziennej dawki retygabiny z zakresu 600 do 1200 mg/d o jeden mg na efekty zdrowotne			
Ocena prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi (redukcja co najmniej 50%); parametr β		0,0011 (0,0007-0,0015)	Meta-regresja wyników badań <i>Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011</i>

Parametr	Wartość (95% CI)	Źródło
Ocena prawdopodobieństwa uzyskania pełnej odpowiedzi (redukcja 100%); parametr β	0,0013 (0,0003-0,0023)	Meta-regresja wyn ków badań Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011
Ocena prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych; parametr β	0,0012 (0,0007-0,0016)	Meta-regresja wyn ków badań Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011

Dla porównania retygabiny z lakozamidem porównywano wyłącznie koszty stosowania tych interwencji (CMA).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia przeprowadzonej przez siebie analizy wnioskodawca wskazał:

- brak wiarygodnych danych na temat efektywności klinicznej stosowania retygabiny wśród polskich pacjentów z analizowanej populacji. Wnioskodawca podkreśla, że ocena wyników badań klinicznych Porter 2007 oraz Brodie 2010 (w badaniu French 2011 Polacy nie uczestniczyli) dotycząca subpopulacji polskich pacjentów sugeruje wyższą korzyść kliniczną stosowania ocenianej technologii lekowej w warunkach polskich niż w przypadku jej zastosowania w innych warunkach. Zdaniem wnioskodawcy powodem obserwowanej wyższej skuteczności retygabiny wśród polskich pacjentów może być brak dostępu do nowych technologii lekowych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej (np. zonisamidu, lakozamidu, eslikarbamazepiny), skutkiem czego wśród polskich pacjentów występuje większa potrzeba zastosowania nowatorskiej pod względem mechanizmu działania technologii lekowej;
- warunki badań klinicznych nieodzwoiercedlające praktyki klinicznej (np. pod względem braku swobody w doborze dawki leku i występowania etapu wymuszonego miareczkowania). Konieczne było zniwelowanie tego ograniczenia poprzez uwzględnienie wyników meta-regresji efektywności klinicznej retygabiny w zależności od wysokości jej dawki.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE/?	Jako komparator dobrano technologie nieodzwoiercedlające aktualnej praktyki klinicznej oraz jak dotąd niefinansowane ze środków publicznych (patrz pkt 4.2. część „Porównywane interwencje”)
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	

Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK ⁷	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK/?	Nie przyjęto dożywnego horyzontu czasowego, pomimo że farmakoterapia wspomagająca leczenie padaczki lekoopornej trwa przewlekłe, zwykle do końca życia pacjenta z analizowanej populacji. Tym niemniej wyniki badań klinicznych oraz badań otwartych dla retygabiny wskazują, że zmiana schematu leczenia u pacjentów z analizowanej populacji jest bardzo częsta. Potwierdzają to wyniki modelowania, które sugerują, że wśród 100 pacjentów rozpoczynających leczenie retygabiną po roku kontynuuje je tylko [] po dwóch latach – [], po trzech latach – [], po czterech latach – [], a po pięciu latach – [] pacjentów. Przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego jest także zgodne z założeniami przyjmowanymi w odnalezionej literaturze dotyczącej efektywności kosztowej stosowania różnych leków w leczeniu padaczki lekoopornej. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy zmiany horyzontu czasowego w zakresie od [] (horyzont czasowy badań klinicznych oceniających retygabinę - Porter 2007 i Brodie 2010) do []
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Na tej podstawie można stwierdzić, że model został prawidłowo skonstruowany. Na pozytywną ocenę zasługuje fakt, iż cechuje się on brakiem statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych) oraz ciągłością (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie). Modelowanie przeprowadzono także z uwzględnieniem różnych efektów klinicznych poszczególnych dawek retygabiny z zakresu od 600 do 1 200 mg/d (nie istnieją dowody

⁷ Zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy). Ze względu na znaczne koszty pośrednie związane z leczeniem padaczki dodatkowo uwzględniono perspektywę społeczną.

naukowe świadczące o skuteczności klinicznej dawek retygabiny niższych niż 600 mg/d) – na każdym etapie miareczkowania oceniano, czy zastosowana dawka retygabiny wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym. Dokonano również korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z zużyciem zasobów przez pacjenta z analizowanej populacji (hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć, konsultacje ambulatoryjne, świadczenia diagnostyczne). Pozwoliło to na lepszą adaptację wyników badań klinicznych do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej (skuteczność praktyczna).

Model upraszczająco nie uwzględnia kolejnych rzutów leczenia, lecz byłyby one bardzo trudne (jeśli nie niemożliwe) do ustalenia ze względu na mnogość możliwych do stosowania sekwencji leczenia padaczki, warunkowanych indywidualną charakterystyką każdego pacjenta. Nie powinno to mieć istotnego wpływu na wyniki zdrowotne i koszty związane z leczeniem pacjentów z porównywanych grup.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania retygabiny z aktywnym placebo w 3-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Trobal (retygabina)	Aktywne placebo
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■
Liczba lat życia (LY)	Nie obliczano	Nie obliczano

Tabela 39. Zestawienie kosztów dla porównania retygabiny z aktywnym placebo w 3-letnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Trobal (retygabina)	Aktywne placebo
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Sumaryczna kwota refundacji NFZ za opakowania produktu leczniczego Trobal	■	■
Koszt hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji	■	■
Koszt wyjazdów karetki pogotowia	■	■
Koszt świadczeń w izbie przyjęć szpitala	■	■
Koszt specjalistycznych porad ambulatoryjnych	■	■
Koszt świadczeń diagnostycznych	■	■
Koszty łączne	■	■
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty powyższe + sumaryczna odpłatność pacjenta za opakowania produktu leczniczego Trobal	■	■
Koszty łączne	■	■

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	vs Aktywne placebo
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: ■ LYG: nie obliczano
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	■
ICUR [PLN/QALYG]	■
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	■
ICUR [PLN/QALYG]	■

Dodatkowo, z perspektywy społecznej inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania retygabiny w miejsce placebo w horyzoncie czasowym trzech lat, został określony na poziomie ██████████

Natomiast wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania retygabiny i lakoamidu w analizowanym wskazaniu w horyzoncie czasowym 1-roku przedstawiają się następująco:

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania retygabiny i lakoamidu w III linii leczenia przeciwpadaczkowego

Wariant	Interwencja:	Lakoamid w dawce DDD (300 mg/d)	Retygabina w dawce równoważnej DDD lakoamidu			Retygabina w dawce DDD (900 mg/d)
			Średnia	2,5% Cr I	97,5% Cr I	
1. uwzględniający aktualne ceny detaliczne leków Vimpat	Całkowity koszt z perspektywy płatnika publicznego:	████████	████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
	Całkowity koszt z perspektywy pacjenta:	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowity koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:	████████	████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
	Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego:		████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
	Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:		████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
2. zakładający refundację lakoamidu w osobnej grupie limitowej	Całkowity koszt z perspektywy płatnika publicznego:	████████	████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
	Całkowity koszt z perspektywy pacjenta:	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowity koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:	████████	████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
	Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego:		████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████
	Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:		████████ ██████	████████ ██████	████████ ██████	████████

Wariant	Interwencja:	Lakozamid w dawce DDD (300 mg/d)	Retygabina w dawce równoważnej DDD lakozamidu			Retygabina w dawce DDD (900 mg/d)
			Średnia	2,5% Cr I	97,5% Cr I	
3. zakładający refundację retygabiny i lakozamidu we wspólnie grupie limitowej	Całkowity koszt z perspektywy płatnika publicznego:	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████
	Całkowity koszt z perspektywy pacjenta:	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Całkowity koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████
	Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego:		██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████
	Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:		██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████

Cr I – (ang. *Credible Interval*) – Bayesowski przedział ufności

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **99 543 zł**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trobalt (retygabina) dla poszczególnych opakowań leku wynosi:

Tabela 42. Progowe ceny zbytu netto leków Trobalt

Wariant opakowania Trobalt	Progowa cena zbytu netto	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne
Trobalt Starter (21 tab. 50 mg + 42 tab. 100 mg), EAN 5909990852680	██████████	██████████
Trobalt 50 mg x 84 tab., EAN 5909990852239	██████████	██████████
Trobalt 50 mg x 21 tab., EAN 5909990852222	██████████	██████████
Trobalt 100 mg x 84 tab., EAN 5909990852598	██████████	██████████
Trobalt 200 mg x 84 tab., EAN 5909990852628	██████████	██████████

Trobalt 300 mg x 84 tab., EAN 5909990852642	██████████	██████████
Trobalt 400 mg x 84 tab., EAN 5909990852666	██████████	██████████

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości dla porównania stosowania retygabiny z aktywnym placebo przedstawiono wyniki:

- probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniającej zakres niepewności wszystkich parametrów niepewnych (10 000 symulacji);
- jednokierunkowej analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany horyzontu czasowego analizy;
- progowej analizy wrażliwości dla cen zbytu netto leków Trobalt;
- dwukierunkowej analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany wysokości stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych i dla kosztów;
- wielokierunkowej analizy wrażliwości testującej skrajne scenariusze (optymistyczny i pesymistyczny) dla wartości parametrów niepewnych określających: efektywność kliniczną stosowania retygabiny lub jakość życia pacjentów z analizowanej populacji;
- analizy wartości skrajnych dla wartości parametrów niepewnych określających: efektywność kliniczną stosowania retygabiny oraz jakość życia pacjentów z analizowanej populacji;
- analizy wrażliwości testującej wpływ zmiany zakresu korelacji częstotliwości napadów padaczkowych z wysokością zużycia zasobów medycznych;
- analizy wrażliwości pozwalającej ocenić wpływ zmiany metod modelowania na wnioskowanie (zmiana charakteru modelu decyzyjnego z kohortowego na populacyjny, itd.) oraz
- analizy wrażliwości umożliwiającej zmianę źródła informacji dotyczącego wartości kluczowych parametrów niepewnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, że w ██████████ horyzoncie czasowym inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia placebo ocenianym schematem terapeutycznym, wynosi: ██████████ PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; natomiast w ██████████ horyzoncie czasowym: ██████████ PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

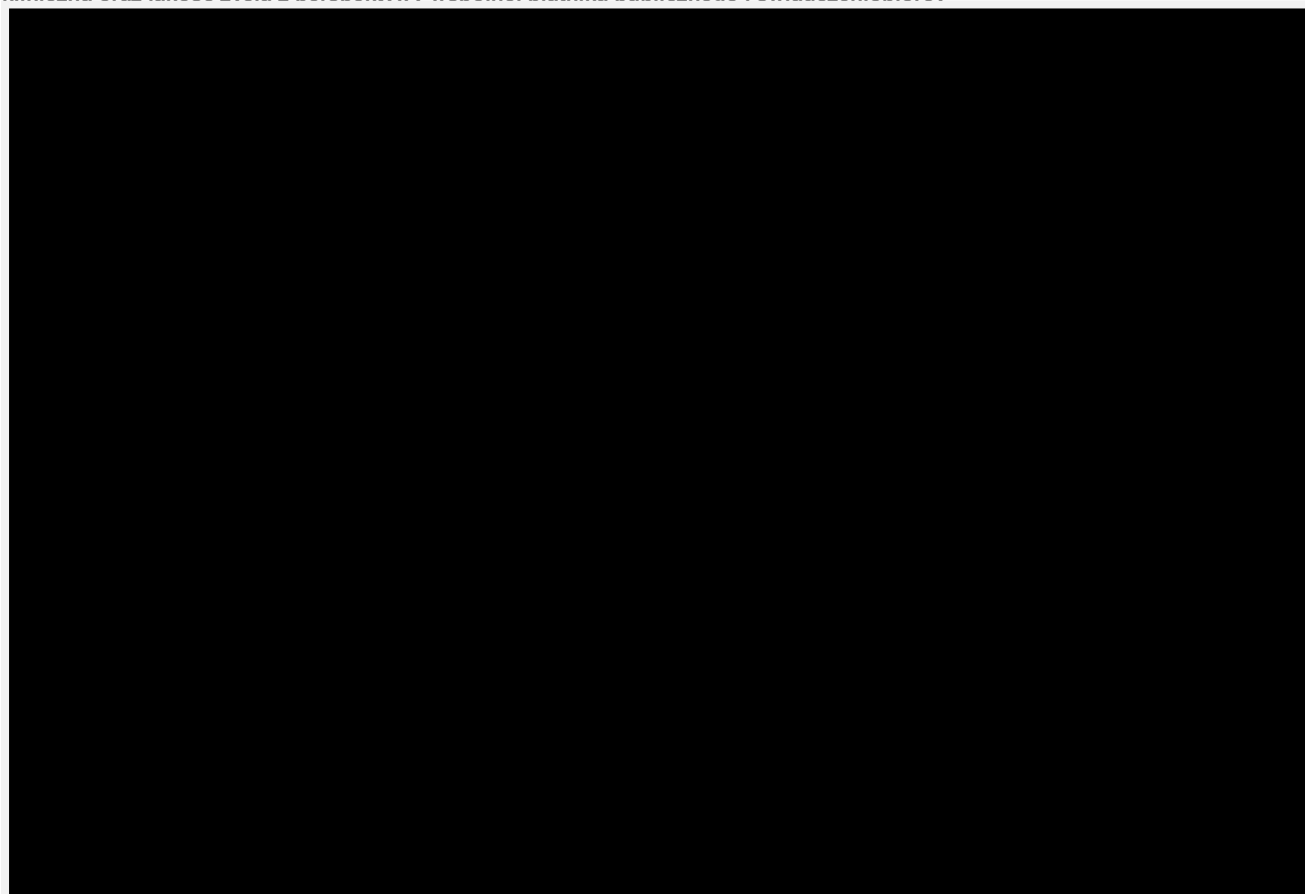
Wpływ wysokości stóp procentowych z zakresu od 0 do 5% na wyniki analizy był nieznaczny i nie zmieniał wnioskowania.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych newralgicznych parametrów niepewnych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz parametrów określających jakość życia pacjentów z analizowanej populacji są dobrze widoczne na wykresach.

Wykres 1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną oraz jakość życia z perspektywy płatnika publicznego



Wykres 1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych parametrów określających skuteczność kliniczną oraz jakość życia z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy



Widoczne jest, że największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana parametrów dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przyjęcie scenariusza pesymistycznego powoduje tu częściową zmianę wnioskowania z analizy (oceniana technologia lekowa okazuje się [REDACTED] w odniesieniu do placebo [REDACTED]).

Wyniki analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany źródła informacji na których oparta została analiza przedstawia się w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości testującej wpływ na wnioskowanie zmiany źródła informacji

Parametr(y) - źródło informacji rozpatrywane w ramach analizy wrażliwości i/albo metoda modelowania	Wyniki							
	QALYG	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		Perspektywa społeczna		Wnioski Oceniana interwencja:
		KI	ICUR	KI	ICUR	KI	ICUR	
Wyn ki analizy podstawowej	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■■■■■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej
Wysokość DDD dla retygabiny ustalona na poziomie 750 mg (zamiast 900 mg)	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■■■■■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej
Ocena odpowiedzi pacjentów na retygabinę: wyn ki meta-regresji badań klinicznych Porter 2007 i Brodie 2010 uwzględniającej pacjentów z Polski (zamiast wyników meta-regresji badań Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011 uwzględniającej wszystkich pacjentów)	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■■■■■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej
Charakter danych wykorzystanych przy ocenie częstotliwości napadów padaczkowych - metaanaliza badań klinicznych Porter 2007, Brodie 2010 i French 2011 (zamiast wyników badania kwestionariuszowego)	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■■■■■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej

Charakter danych wykorzystanych przy ocenie częstotliwości napadów padaczkowych – metaanaliza badań klinicznych <i>Porter 2007</i> i <i>Brodie 2010</i> dla subpopulacji polskich pacjentów (zamiast wyników badania kwestionariuszowego)	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej
Charakter danych wykorzystanych przy charakterystyce pacjentów (wiek, płeć, itd.) – agregacja charakterystyki pacjentów polskich włączonych do badań klinicznych <i>Porter 2007</i> i <i>Brodie 2010</i> (zamiast wyniki badań kwestionariuszowych wśród pacjentów i/albo wśród ekspertów klinicznych)	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej
Uwzględniony efekt kliniczny dawek retygabiny niższych od przebadanych (<600 mg/d) w badaniach <i>Porter 2007</i> , <i>Brodie 2010</i> i <i>French 2011</i>	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej
Modelowanie populacyjne zamiast modelowania kohortowego	■	■	■	■	■	■	■	Jest ■ w odniesieniu do placebo z perspektywy NFZ oraz wspólnej

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości badającej wpływ zmiany źródła informacji dotyczących wartości podstawowych parametrów niepewnych wskazują na bardzo wysoką stabilność wnioskowania, że oceniana interwencja medyczna jest [redacted] w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu.

Wnioskowanie z analizy deterministycznej zostało potwierdzone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Wykres punktowy wyników probabilistycznej analizy wrażliwości cechował się małym rozrzutem uzyskanych wyników. W horyzoncie czasowym analizy probabilistycznej ustalonym na poziomie 3 lat, ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Trobal (retygabina) w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do aktywnego placebo wiąże się z:

- prawdopodobieństwem kosztowej-użyteczności na poziomie [redacted] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy;
- prawdopodobieństwem dominacji nad placebo z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej na poziomie odpowiednio [redacted]

przy proggu kosztowej-użyteczności w wysokości 99 543 zł za zyskany rok życia skorygowany o jakość.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiają się następująco:

Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – zakres niepewności inkrementalnych zmian wartości parametrów

	Średnia	2,5% percentyl	97,5% percentyl
Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny koszt z perspektywy społecznej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalna liczba lat życia skorygowanych jakością (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów w jej trzech wariantach wykazała, że w analizowanym wskazaniu stosowanie retygabiny jest [redacted] od stosowania lakoamidu, w wariantach 1. z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, a w wariantach 2. i 3. z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Przeprowadzona progowa analiza wrażliwości wykazała, że przy współfinansowaniu ze środków publicznych retygabiny i lakoamidu w ramach **osobnych grup limitowych**, stosowanie produktu leczniczego Trobal będzie [redacted]:

I. z perspektywy płatnika publicznego:

- [redacted] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakoamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD);

- [redacted] (od [redacted] do [redacted] w przypadku ustalenia dawkowania retygabiny i lakoamidu na poziomie dawek równoważnych;
- II. z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:
- [redacted] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakoamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
 - [redacted] (od [redacted] do [redacted] w przypadku ustalenia dawkowania retygabiny i lakoamidu na poziomie dawek równoważnych.

Progowa analiza wrażliwości, przy założeniu współfinansowania ze środków publicznych retygabiny i lakoamidu w ramach **wspólnej grupy limitowej** wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Trobal będzie [redacted]

II. z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:

- [redacted] w przypadku uwzględnienia dawkowania retygabiny i lakoamidu w fazie podtrzymującej na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD),
- [redacted] (od [redacted] do [redacted] w przypadku ustalenia dawkowania retygabiny i lakoamidu na poziomie dawek równoważnych.

Jako, że z perspektywy płatnika publicznego, koszt stosowania leków włączonych do wspólnej grupy limitowej, zależy od wysokości cen zbytu netto oraz limitu finansowania, analiza wrażliwości musi uwzględnić oba te parametry niepewne.

Przeprowadzona analiza wrażliwości sugeruje, że stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/d w analizowanym wskazaniu będzie [redacted] z perspektywy płatnika publicznego od stosowania lakoamidu w dawce 300 mg/d, jeżeli przy utworzeniu dla ww. substancji czynnych wspólnej grupy limitowej [redacted]

Po przekroczeniu ww. warunków progowych większość leków zawierających lakoamid będzie [redacted] od leków zawierających retygabinę, [redacted]

W przypadku porównania retygabiny i lakoamidu stosowanych w dawkach równoważnych, zaobserwowano, że stosowanie retygabiny będzie [redacted]

Ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających na prognozowanie prawdopodobnych cen oraz obrotu ilościowego leków Trobal i Vimpat powyższe oszacowania są obarczone dużą niepewnością.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Przy wprowadzeniu aktualnych cen detalicznych leku Vimpat na rynku prywatnym na podstawie danych [redacted] na dzień 24 maja 2012 r. (a więc [redacted] niż użyte w modelu – patrz tabela 33 powyżej), w ramach analizy minimalizacji kosztów w jej wariantie 1. [redacted]

Zastosowanie lakoamidu okazuje się więc [redacted] dla pacjenta [redacted] w horyzoncie czasowym jednego roku w porównaniu do cen sugerowanych przez wnioskodawcę i o tyle [redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Trobal (retygabina) w leczeniu padaczki o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w miejsce aktywnego placebo lub w porównaniu z produktem leczniczym Vimpat (lakoamid).

Dla porównania retygabiny z aktywnym placebo przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w horyzoncie czasowym 3 lat, a dla porównania retygabiny z lakoamidem analiza minimalizacji kosztów w

horyzoncie czasowym 1 roku, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz perspektywy społecznej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania retygabiny w miejsce placebo wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz [redacted] z perspektywy społecznej.

Jak widać, przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leków Trobalt jest [redacted] od aktualnego progu opłacalności 99 543 PLN (3xPKB *per capita*) oraz [redacted] od jednokrotności PKB *per capita*, co sugeruje że wnioskowana technologia lekowa jest [redacted] w stosunku do placebo.

Natomiast dla porównania retygabiny z lakozamidem, przy założeniu ich współfinansowania ze środków publicznych w ramach odrębnej lub wspólnej grupy limitowej, stosowanie retygabiny jest [redacted] od stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu, chyba że nastąpiłaby [redacted] [redacted] w granicach [redacted] przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny i lakozamidu na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD).

Analiza wrażliwości wykazała stabilność przedstawionych wyników.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityka AOTM:

- przyjęty trzyletni horyzont czasowy może być zbyt krótki dla oszacowania wszystkich kosztów i efektów zdrowotnych leczenia padaczki, która jest chorobą przewlekłą;
- dobór aktywnego placebo lub leku Vimpat jako komparatorów oznacza przeprowadzenie porównania z postępowaniem, które nie pokrywa się z najczęstszą praktyką kliniczną, a w przypadku leku Vimpat wyniki analizy mogą być wypaczone na korzyść ocenianej interwencji, gdyż Vimpat jest lekiem nier refundowanym, a jego aktualną cenę na rynku prywatnym można uznać za zawyżoną (Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie leku Vimpat jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem istotnego obniżenia jego ceny, negocjacje cenowe trwają);
- model nie uwzględnia wcześniejszych ani kolejnych rzutów leczenia;
- nie uwzględniono kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych⁸ i rozpatrywano ten parametr jedynie w kontekście przechodzenia do stanu rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- dane odnośnie zużycia zasobów, sposobu rozliczenia z NFZ pobytu pacjenta w szpitalu, częstotliwości rozliczania świadczeń diagnostycznych, pochodzą z oszacowań eksperckich, brak jednak informacji o tym, jakie były kryteria ich doboru;
- mimo braku badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z lakozamidem, przeprowadzono dla tego porównania analizę minimalizacji kosztów, której zastosowanie jest zasadne przy braku różnic w skuteczności porównywanych substancji.; należy zwrócić uwagę, iż w analizie wykonanej dla NICE uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej stosowania retygabiny i lakozamidu (ograniczenie jest jednak pomijalne, gdyż założenie przyjęte przez wnioskodawcę jest konserwatywne – w analizie Craig 2011 przyjęto różnicę 0,007 QALY na korzyść retygabiny).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt (retygabina) stosowanego w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie **po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia** (lekami refundowanymi w leczeniu padaczki z grupy 'Padaczka' oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce opornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo' – gabapentyną, lamotryginą, lewetiracetamem, okskarbazepiną, tiagabiną, topiramatem lub wigabatryną) w horyzoncie czasowym od IV kwartału 2012 roku do końca 2015 roku. Współfinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego proponowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

⁸ Upraszczając założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych będzie wiązała się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego ustalonym na poziomie kosztu jednej ambulatoryjnej porady specjalistycznej.

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przy utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla Trobalu.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową, zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym rozpatrywanym we wniosku dla stosowania ocenianej interwencji, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym precyzyjnie wskazana jest **III linia leczenia**. Jednak na cele omawianej analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów po **dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'**. W obliczeniach założono, że przed refundacją retygabina nie jest stosowana przez pacjentów.

Wielkość populacji pacjentów z padaczką lekooporną (pacjentów z padaczką stosujących co najmniej jeden lek z grupy Epi-lo) określono na podstawie:

- danych NFZ dotyczących liczby sprzedanych w warunkach ambulatoryjnych opakowań leków przeciwpadaczkowych z grupy 'Epi-lo' w okresie od stycznia 2008 do końca IV kwartału 2011 roku,
- wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w grupie 6 193 pacjentów z padaczką w warunkach polskich (Majkowski 2004; Majkowski 2005),
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 9 ekspertów klinicznych w Polsce z dziedziny neurologii,
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w warunkach polskich wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie.

W opracowaniu rozpatrywano następujące **scenariusze wielkości analizowanej populacji**:

- **scenariusz najbardziej prawdopodobny**, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji przy uwzględnieniu **100% skłonności lekarzy do stosowania retygabiny** (uwzględniający **średnie wartości** wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych przy estymacji wielkości analizowanej populacji),
- **scenariusz minimalny**, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego i minimalne konsekwencje finansowe dla pacjentów przy uwzględnieniu **100% skłonności lekarzy do stosowania retygabiny** (uwzględniający **dolne granice** przedziału niepewności wartości wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych przy estymacji wielkości analizowanej populacji),
- **scenariusz maksymalny**, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego i maksymalne konsekwencje finansowe dla pacjentów przy uwzględnieniu **100% skłonności lekarzy do stosowania retygabiny** (uwzględniający **górne granice** przedziału niepewności wartości wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych przy estymacji wielkości analizowanej populacji),
- **scenariusz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra**, uwzględniający skłonność preskrypcyjną dla refundowanej retygabiny określoną na podstawie dopasowania dynamiki sprzedaży retygabiny do zmiany podaży na lewetiracetam w latach 2008 – 2011 (pierwsze cztery lata refundacji leków Kepra, scenariusz uwzględniający **średnie wartości** wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych przy estymacji wielkości analizowanej populacji oraz **skłonność preskrypcyjną ustaloną na podstawie historycznych danych sprzedażowych dla leków Kepra**).

Średnią wartość prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania kolejnego leku w ramach leczenia padaczki lekoopornej wykorzystano w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, dolną granicę przedziału ufności wykorzystano w ramach scenariusza minimalnego, a górną - w ramach scenariusza maksymalnego. Dodatkowo, przy ocenie maksymalnego zakresu wykorzystania ocenianej technologii lekowej uwzględniono zakres niepewności parametrów określających liczbę przyjmowanych leków wśród pacjentów z padaczką lekooporną oraz liczbę leków starszej generacji przyjmowanych przez analizowanego pacjenta.

Iloczyn estymowanej liczby pacjentów stosujących co najmniej jeden lek z grupy Epi-lo (określonej na podstawie danych sprzedażowych NFZ) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności zastosowania kolejnego leku wśród analizowanych pacjentów pozwoli określić liczbę pacjentów, u których stosowanie retygabiny może zostać rozpoczęte w horyzoncie analizy (■) - dorośli pacjenci z padaczką lekooporną, o etiologii zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniem do stosowania retygabiny, **wymagający zastosowania**

kolejnego leku po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo = prawdopodobieństwo dodania kolejnego leku (■ - obliczenia własne wnioskodawcy) podzielone przez udział dodania kolejnego leku wśród wszystkich możliwych zmian schematu leczenia wymagających zastosowania kolejnej substancji czynnej (■ na podstawie badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych)).

Przedstawiony powyżej sposób kalkulacji nie uwzględnia nietolerancji lub nieskuteczności zastosowania retygabiny, skutkiem czego obliczenia z wykorzystaniem ww. iloczynu zakładałyby u części pacjentów ponowne zastosowanie retygabiny po wcześniejszej jej nietolerancji lub braku skuteczności, zatem możliwe jest zdarzenie, że w kolejnych latach po wprowadzeniu retygabiny (począwszy od 2. roku refundacji) wśród pacjentów, u których występuje potrzeba modyfikacji schematu leczenia przeciwpadaczkowego, będą również pacjenci po niepowodzeniu leczenia retygabiną, wśród których ponowna terapia retygabiną byłaby w większości sytuacji niezgodna z praktyką kliniczną. Tym samym pacjenci stosujący wcześniej retygabinę zostali wykluczeni z docelowej populacji. W korekcie uwzględniono:

- dla pierwszego roku po włączeniu pacjenta do obserwacji średnią uwzględniającą różny moment rozpoczęcia terapii retygabiną oraz roczną przeżywalność pacjenta na terapii retygabiną
- w kolejnych latach wśród pacjentów kontynuujących terapię po 1. roku od jej rozpoczęcia uwzględniono możliwość wtórnej utraty odpowiedzi oraz przerwania terapii z powodu działań niepożądanych.

W analizie założono, że włączenie każdego z pacjentów do obserwacji (rozumianej jako rozpoczęcie etapu miareczkowania retygabiny) może się odbyć w dowolnym momencie danego roku.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których dojdzie do modyfikacji leczenia w wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej dla leków Trobal. Pominięto tym samym pacjentów z padaczką oporną na leczenie, u których schemat leczenia nie ulegnie zmianie w sytuacji refundacji retygabiny. Na tej podstawie w ramach analizy obserwowano pacjentów zarówno stosujących retygabinę, jak i po zakończeniu jej stosowania w ramach nowego scenariusza oraz analogicznie w przypadku scenariusza istniejącego. Celem zrównoważenia populacji w obu scenariuszach (nowym i istniejącym), w sytuacji różnej efektywności klinicznej, kryteria wykluczenia w ramach scenariusza nowego uwzględniają:

- zakończenie leczenia retygabiną (pacjent wykluczany tydzień po zakończeniu stosowania ocenianych leków)
- zgon.

Kryteria wykluczenia w ramach scenariusza istniejącego uwzględniają:

- zakończenie leczenia retygabiną w sytuacji, jeżeli byłaby ona stosowana zamiast placebo (brak odpowiedzi lub brak tolerancji w przypadku zastosowania retygabiny)
- zgon.

Perspektywa

Analizowany problem decyzyjny obejmuje współfinansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Trobal w analizowanym wskazaniu w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Przedstawiony sposób finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych uwzględnia współpłacenie pacjenta za oceniany produkt, zatem niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy **płatnika publicznego** (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz osobno z perspektywy **pacjenta**.

Horyzont czasowy

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje wpisanie produktu leczniczego Trobal do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień ostatniego kwartału 2012 roku – jest to realny moment rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego, więc w ramach niniejszej analizy oceniono wpływ podjęcia rozważanej decyzji na jednoroczny budżet płatnika publicznego i konsekwencje finansowe dla pacjentów począwszy od IV kwartału 2012 roku.

Horyzont niniejszej analizy obejmuje czas do ustalenia się równowagi na rynku, tj. do momentu, od którego średnia tygodniowa zmiana wielkości populacji pacjentów stosujących refundowaną retygabinę w analizowanym wskazaniu nie przekracza ■ (założono, że taka zmiana nie będzie istotnie wpływać na budżet płatnika publicznego i wynika przede wszystkim ze wzrostu całego rynku leków przeciwpadaczkowych stosowanych wśród pacjentów z padaczką oporną na leczenie; średni roczny wzrost wielkości populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie w latach 2009 - 2011 został ustalony na poziomie ■ czyli w przybliżeniu od ■ w tygodniu). Zgodnie z wynikami

modelowania wskazana sytuacja nastąpi w drugiej połowie sierpnia 2015 roku (od 151. tygodnia analizy). Przeprowadzono symulację wysokości nakładów z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla czterech kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („**nowy scenariusz**” vs „**scenariusz istniejący**”) – oceniono wpływ na budżet zwiększenia dostępu do ocenianej technologii lekowej wśród pacjentów z analizowanej populacji od IV kwartału 2012 roku do końca 2015 roku (obserwację zakończono miesiąc po ustaleniu się równowagi na rynku).

Horyzont czasowy analizy podzielono na lata rozliczeniowe zgodnie z corocznym planem finansowym Narodowego Funduszu Zdrowia, tj. pierwszy rok rozliczeniowy okresu finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (2012 rok) zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej obejmuje tylko IV kwartał, kolejne lata rozliczeniowe obejmować będą już pełne lata obecności ocenianej technologii lekowej na rynku.

Kluczowe założenia

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie produktu leczniczego Trobalt (retygabina) w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

W ramach opracowania założono umieszczenie analizowanego produktu leczniczego w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z zamiarem zastosowania retygabiny w leczeniu wspomagającym padaczki lekoopornej w zakresie wskazań refundacyjnych: „**Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)**”. Założono, że poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt będą zaliczone do kategorii najwyższej dostępności dla pacjenta (odpłatność ryczałtowa za opakowanie) oraz będą zaliczone do jednej, nowo utworzonej grupy limitowej. W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z ustawą o refundacji.

Zgodnie z wytycznymi AOTM autorzy AW sprecyzowali kontekst kliniczny z wykorzystaniem schematu **PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik), który przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z padaczką o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) (**P**),
- ocenianą interwencją jest stosowanie retygabiny w leczeniu wspomagającym (dodanym; ang. *add-on*) wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- komparatorem dla ocenianej interwencji jest stosowanie placebo w analizowanym wskazaniu (**C**),
- do efektów zdrowotnych (**O**) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja o $\geq 50\%$ częstotliwości napadów padaczkowych, pełna odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowita redukcja napadów padaczkowych (brak napadów padaczkowych wśród analizowanych pacjentów) oraz rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (uwzględniono bezpośredni wpływ ocenianej technologii lekowej na wskazane efekty zdrowotne).

Porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i osobno pacjenta ponoszone w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z padaczką lekooporną po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej terapii lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („**scenariusz istniejący**”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy stosowanie produktu leczniczego Trobalt w leczeniu dodanym analizowanych pacjentów będzie objęte współfinansowaniem ze środków publicznych („**scenariusz nowy**”). Jako schemat alternatywny dla ocenianej technologii lekowej wybrano brak interwencji (kontynuacja dotychczasowego schematu leczenia). Wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie z wykorzystaniem standardowego schematu leczenia uwzględniającego leki z grup: ‘Padaczka’ i „Padaczka oporna na leczenie/Epi-lo lekarz prowadzący terapię może zastosować inny lek z grupy Epi-lo niż dotychczas stosowany – wówczas stosowanie retygabiny w ramach scenariusza nowego opóźni stosowanie tego wybranego leku z grupy Epi-lo w przypadku jej niepowodzenia.

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono, że w praktyce klinicznej czas uzyskania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem leków z grupy Epi-lo z reguły wynosi od 3 do 6 miesięcy. Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że odpowiedź na standardowe leki przeciwpadaczkowe (nie

uwzględniono retygabiny) dotyczy około 35% pacjentów z analizowanej populacji (*Beyenburg 2010*). Na tej podstawie można określić, że czas do uzyskania odpowiedzi wśród 99% pacjentów stosujących leki z grupy Epi-lo, przy dostępie do wszystkich schematów leczenia uwzględniających substancje czynne z tej grupy (brak zastosowania wcześniej więcej niż jednego leku z grupy Epi-Lo), wyniesie od 30 do 60 miesięcy. Jest to okres przekraczający horyzont czasowy niniejszej analizy (39 miesięcy). Tym samym efektywność kliniczną terapii w ramach scenariusza istniejącego określono na poziomie standardowej terapii w skojarzeniu z placebo. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego i analizie ekonomicznej **nie modelowano schematów leczenia przeciwpadaczkowego z wykorzystaniem substancji czynnych zakwalifikowanych do grupy „Padaczka” i „Padaczka oporna na leczenie”**. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, realizując konserwatywne podejście do rozważanej decyzji, nie uwzględniono kategorii kosztu stosowania leków z grupy Epi-lo.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w ramach porównywanych scenariuszy strategię terapeutyczne dostępne wśród pacjentów z padaczką w Polsce.

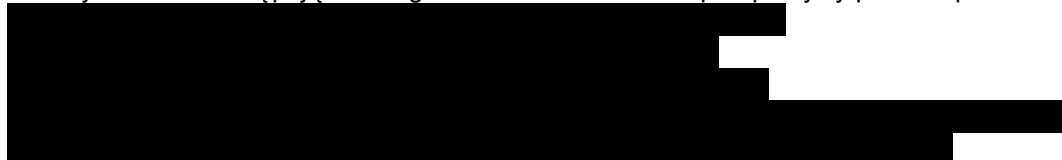
Tabela 45. Strategie farmakoterapii w ramach porównywanych scenariuszy wśród pacjentów z padaczką

Jednostka chorobowa	Interwencje uwzględnione w „scenariuszu istniejącym”	Interwencje uwzględnione w „nowym scenariuszu”
„Padaczka”	stosowanie kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walproinianu magnezu, karbamazepiny, benzodiazepin, diazepamu, klonazepamu, etosuksymidu, fenobarbitalu, fenytoiny, primidonu	stosowanie kwasu walproinowego, walproinianu sodu, walproinianu magnezu, karbamazepiny, benzodiazepin, diazepamu, klonazepamu, etosuksymidu, fenobarbitalu, fenytoiny, primidonu
„Padaczka oporna na leczenie” (Epi-lo)	stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny lub lewetiracetamu	stosowanie wigabatryny, gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny lub lewetiracetamu
„Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany”	<u>brak interwencji (pozostawienie dotychczasowej terapii)</u>	<u>stosowanie retygabiny</u>

Koszty

W ramach analizy uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię dorosłego pacjenta z padaczką oporną na leczenie po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem leków z grupy Epi-lo. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy pacjenta i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:



Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt dopłat za leki stosowane w leczeniu wspomagającym oraz koszt dojazdu pacjenta do placówki medycznej ponoszony we własnym zakresie.

Koszt stosowania retygabiny został określony na podstawie cen zbytu netto zaproponowanych przez wnioskodawcę.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia wnioskodawca posłużył się informacjami przedstawionymi w aktualnych na kwiecień 2012 Zarządzeniach Prezesa NFZ.

Jak wskazano wyżej, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, realizując konserwatywne podejście do rozważanej decyzji, wnioskodawca nie uwzględnił kategorii

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badań kwestionariuszowych przeprowadzonych wśród

ekspertów klinicznych z ośmiu ośrodków medycznych o różnym poziomie referencyjności oraz eksperta ds. rozliczeń z NFZ oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wpływ częstotliwości napadów padaczkowych wśród pacjentów z analizowanej populacji zarówno na częstotliwość rozliczania świadczeń medycznych (częstotliwość hospitalizacji, częstotliwość wezwań karetek pogotowia, częstotliwość wizyt ambulatoryjnych itp.), jak i na rodzaj rozliczanego świadczenia (grupa JGP w przypadku rozliczania hospitalizacji, rodzaje badań diagnostycznych itp.). Uwzględniono również wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość rozliczania świadczeń diagnostycznych oraz charakter hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy uwzględniono również określony na podstawie wielorakiej regresji prostoliniowej wyników badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną, wpływ częstotliwości napadów padaczkowych na:

[REDAKCE]

Wykorzystanie wskazanych aspektów bez potwierdzenia istotnego statystycznie wpływu częstotliwości napadów padaczkowych na częstotliwość odbywania wizyt ambulatoryjnych przez pacjenta oraz częstotliwość hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji uzasadniono niską próbą badania kwestionariuszowego, która przy wysokiej złożoności modeli regresji poskutkowała brakiem wykazania istotności statystycznej dla wszystkich czynników predykcyjnych, mających prawdopodobny wpływ na analizowane parametry – nie uzyskano kompletnych informacji od wszystkich 304 pacjentów włączonych do badania kwestionariuszowego.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania kosztów – zgodnie z wytycznymi AOTM.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej z 11 stycznia 2012 roku ustalono, że stosowanie lakozamidu w analizowanym wskazaniu związane będzie ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leków. Ze względu na brak jakichkolwiek informacji dotyczących analizy wpływu na budżet przedłożonej Radzie Konsultacyjnej (m.in. brak możliwości określenia kosztu jednostkowego lakozamidu, charakteru modelowania, wielkości docelowej populacji) nie jest możliwe przeprowadzenie walidacji wyników niniejszego opracowania na podstawie analiz dotyczących stosowania lakozamidu w analizowanym wskazaniu;

- w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono stosowania lakozamidu (Vimpat) w analizowanym wskazaniu. Pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM dotycząca stosowania lakozamidu w III linii leczenia przeciwpadaczkowego (<http://aotm.gov.pl/index.php?id=12>) świadczy o tym, że w przypadku pomyślnego dla podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Vimpat zakończenia negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia, lakozamid w analizowanym wskazaniu będzie komparatorem dla ocenianej interwencji. W chwili tworzenia analizy (kwiecień 2012 roku) stosowanie produktu leczniczego Vimpat w leczeniu III linii padaczki nie było finansowane ze środków publicznych. Zatem w ramach niniejszej analizy, ze względu na niepewność dotyczącą refundacji produktu leczniczego Vimpat (niepewnością dotyczącą wyników negocjacji cenowych pomiędzy Ministerstwem Zdrowia i podmiotem odpowiedzialnym za Vimpat), nie uwzględniono lakozamidu, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i scenariuszu przyszłym;

- realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono [REDAKCE]. Ustalono niską wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet uwzględniającą rynek sprzedaży leków stosowanych w padaczce odpornej na leczenie, co przy braku wiarygodnych informacji na temat sekwencji stosowanych leków przeciwpadaczkowych stwarza zagrożenie otrzymania niewiarygodnych wyników analizy poprzez odpowiednie dostosowanie sekwencji stosowanych leków i/albo stopni przejęć poszczególnych substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia przeciw padaczkowego. Wiarygodna analiza uwzględniająca leki z [REDAKCE] musiałaby być poparta informacjami na temat losów leczenia wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, co wymagałoby przeprowadzenia zakrojonego na szeroką skalę badania obserwacyjnego dużej liczby pacjentów z padaczką oporną na leczenie w Polsce;

- przy ocenie wielkości analizowanej populacji posłużono się pewnymi uproszczeniami wynikającymi przede wszystkim ze skomplikowanej natury analizowanego problemu klinicznego (np. stosowania kilku leków jednocześnie przez pacjentów z analizowanej populacji);

- trudno jest przewidzieć liczbę pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne z grupy Epi-lo. Tym samym trudno jest określić, do jakiego schematu leczenia dodawana będzie retygabina w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej współfinansowania jej stosowania ze środków publicznych;

- przy obliczeniach wpływu zmiany statusu refundacyjnego ocenianej technologii medycznej na stopień jej wykorzystania nie uwzględniono kosztu innych substancji czynnych stosowanych w farmakoterapii przeciwpadaczkowej.

Wnioskodawca stwierdza, że przedstawione uproszczenie nie powinno istotnie wpływać na inkrementalne zmiany netto całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego lub pacjentów, gdyż realizacja proponowanej strategii refundacyjnej może powodować wyłącznie opóźnienie stosowania leków z grupy Epi-lo – nie zastępując ich stosowania.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	TAK - w odniesieniu do pacjentów, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany. Natomiast ze względu na brak szacowań w odniesieniu do ilości wcześniejszych linii leczenia z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych z grupy 'Padaczka', trudno jednoznacznie wskazać linie leczenia, gdy co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany. Trudno zatem precyzyjnie oszacować populację docelową do stosowania retygabiny w omawianym wskazaniu w III linii leczenia. Obliczając docelową populację dla zastosowania retygabiny po co najmniej jednym niepowodzeniu z zastosowaniem leku z grupy Epi-lo (bez rozważania konkretnej linii leczenia) wykorzystano wiele źródeł informacji (dane sprzedażowe NFZ, opinie ekspertów, wyniki badania kwestionariuszowego oraz wyniki badania przeprowadzonego w warunkach polskich). Wszystkie założenia zostały uzasadnione w zadowalający sposób.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Według obliczeń stabilizacja rynku (definiowana jako zmiana wielkość populacji docelowej nie więcej niż o [REDACTED] tygodniowo) nastąpi po 151 tygodniach, horyzont czasowy analizy wykracza poza tę wartość.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Lek Trobalt nie jest dotychczas refundowany i przyjęto jego ceny na poziomie zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny. Analiza nie uwzględnia kosztów innych leków refundowanych stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu. Pozostałe wartości uwzględnionych świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Analiza wpływu na budżet pomija możliwość stosowania innych leków przeciwpadaczkowych refundowanych w ramach grupy Epi-lo, a także leku Vimpat, wskazanych jako komparatory w części klinicznej AW (razem z aktywnym placebo). Część ekonomiczna AW uwzględnia jako komparatory dla

		retygabiny tylko aktywne placebo oraz Vimpat. Takie postępowanie argumentowane jest to brakiem wiarygodnych danych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Wnioskowany lek nie był do tej pory refundowany w Polsce, z tego powodu założono, że nie był on wykorzystywany w praktyce klinicznej. Założenia odnośnie przyszłej sprzedaży są spójne z danymi NFZ i bazują na nich.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Argumentacja przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Jak wyżej - nie uwzględniono kategorii kosztu stosowania innych substancji czynnych stosowanych w farmakoterapii przeciwpadaczkowej (dokładny opis w części „przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”, „Ograniczenia według wnioskodawcy”).
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniżej zaprezentowane są wyniki przedstawione przez wnioskodawcę, uwzględniające scenariusz najbardziej prawdopodobny, minimalny, maksymalny oraz najlepiej dopasowany do dynamiki historycznej sprzedaży leków Kepra dla populacji po co najmniej **jednej** nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo.

Wnioskodawca w przedstawionym przez siebie modelu uwzględnił dodatkowo możliwość analizy populacji:

- po co najmniej **dwóch** nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych aktualnie refundowanych w padaczce odpornej na leczenie oraz,
- po co najmniej **trzech** nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych aktualnie refundowanych w padaczce odpornej na leczenie.

Wyniki obliczeń dla tak zdefiniowanych populacji zostaną zaprezentowane w części „Obliczenia własne Agencji”.

Wyniki dla populacji pacjentów po co najmniej jednej nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Sc. prawdopodobny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. najlepiej dopasowany do Kepra
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [^]	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█	█	█
Pacjenci, u których wnioskowana	██████████	██████████	██████████	██████████

SCENARIUSZ NAJLEPIEJ DOPASOWANY DO DYNAMIKI HISTORYCZNEJ SPRZEDAŻY LEKÓW KEPPRA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa pacjenta				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Perspektywa pacjenta					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Wartości inkrementalne w scenariuszu minimalnym kształtują się następująco z perspektywy **płatnika publicznego**: [redacted] w roku 2012, [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz [redacted] w roku 2015. Z perspektywy **pacjenta** wzrost wydatków wygląda następująco w kolejnych latach objętych horyzontem analizy: [redacted] w roku 2012, [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz [redacted] w roku 2015.

W wyniku analizy **scenariuszu maksymalnego** inkrementalne wydatki z perspektywy **płatnika publicznego** wynoszą [redacted] w roku 2012, [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz [redacted] w roku 2015. Z perspektywy **pacjenta** wartości te wynoszą [redacted] w roku 2012, [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz [redacted] w roku 2015.

Analiza w **scenariuszu uwzględniającym skłonność preskrypcyjną ustaloną na podstawie historycznych danych sprzedażowych leków Kepra** dała następujące wyniki wartości inkrementalnych z perspektywy **płatnika publicznego**: [redacted] w roku 2012, [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz [redacted] w roku 2015. Z perspektywy **pacjenta** wartości te przedstawiają się następująco: [redacted] w 2012 roku, [redacted] w roku 2013, [redacted] w roku 2014 oraz [redacted] w roku 2015.

We wszystkich analizowanych scenariuszach można zaobserwować [redacted] inkrementalnych kosztów zarówno z perspektywy płatnika, jak i pacjenta.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Korzystając z modelu dostarczonego przez wnioskodawcę analitycy AOTM dokonali dodatkowych obliczeń. Obliczenia polegały na zawężeniu docelowej populacji do pacjentów po co najmniej **dwóch** oraz co najmniej **trzech** nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo aby zobrazować, jak zmieniałyby się koszty refundacji przy kolejnych zawężeniach populacji docelowej.

Wyniki dla populacji pacjentów po co najmniej dwóch nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej z grupy Epi-lo.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Sc. prawdopodobny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. najlepiej dopasowany do Kepra
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [^]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) (zawężenie do pacjentów po co najmniej dwóch nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia)**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SCENARIUSZ NAJLEPIEJ DOPASOWANY DO DYNAMIKI HISTORYCZNEJ SPRZEDAŻY LEKÓW KEPPRA					
	Perspektywa pacjenta				
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	Perspektywa pacjenta				

Wartości inkrementalne w scenariuszu minimalnym kształtują się następująco z perspektywy płatnika: ■■■ PLN w roku 2012, ■■■ w roku 2013, ■■■ w roku 2014 oraz ■■■ w roku 2015. Z perspektywy pacjenta wzrost wydatków wygląda następująco w kolejnych latach objętych horyzontem analizy: ■■■ PLN w roku 2012, ■■■ w roku 2013, ■■■ w roku 2014 oraz ■■■ w roku 2015.

W wyniku analizy scenariusza maksymalnego inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika wynoszą ■■■ PLN w roku 2012, ■■■ w roku 2013, ■■■ w roku 2014 oraz ■■■ w roku 2015. Z perspektywy pacjenta wartości te wynoszą ■■■ PLN w roku 2012, ■■■ w roku 2013, ■■■ w roku 2014 oraz ■■■ w roku 2015.

Analiza w scenariuszu uwzględniającym skłonność preskrypcyjną ustalona na podstawie historycznych danych sprzedażowych leków Keppra dała następujące wyniki wartości inkrementalnych z perspektywy

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SCENARIUSZ MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SCENARIUSZ NAJLEPIEJ DOPASOWANY DO DYNAMIKI HISTORYCZNEJ SPRZEDAŻY LEKÓW KEPPRA	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wartości inkrementalne w **scenariuszu minimalnym** kształtują się następująco z perspektywy płatnika: ■ PLN w roku 2012, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz ■ w roku 2015. Z perspektywy pacjenta wzrost wydatków wygląda następująco w kolejnych latach objętych horyzontem analizy: ■ PLN w roku 2012, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz ■ w roku 2015.

W wyniku analizy **scenariusz maksymalnego** inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika wynoszą ■ PLN w roku 2012, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz ■ w roku 2015. Z perspektywy pacjenta wartości te wynoszą ■ PLN w roku 2012, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 ■ w roku 2015.

Analiza w **scenariuszu uwzględniającym skłonność preskrypcyjną** ustalona na podstawie **historycznych danych sprzedażowych leków Keppra** dała następujące wyniki wartości inkrementalnych z perspektywy płatnika ■ PLN w roku 2012, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz ■ w roku 2015. Z perspektywy pacjenta wartości te przedstawiają się następująco: ■ PLN w 2012 roku, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz ■ w roku 2015.

We wszystkich analizowanych scenariuszach można zaobserwować ■ inkrementalnych kosztów zarówno z perspektywy płatnika oraz pacjenta.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt (retygabina) stosowanego w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie **po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia** (lekami refundowanymi w leczeniu padaczki z grupy 'Padaczka' oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'). Populację docelową, zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym precyzyjnie wskazana jest **III linia leczenia**. Jednak na cele omawianej analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów **po dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'**.

Współfinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego proponowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przy utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla Trobaltu w zakresie wskazań refundacyjnych: „Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)”. Założono, że poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobalt będą zaliczone do kategorii najwyższej dostępności dla pacjenta (odpłatność ryczałtowa za opakowanie) oraz będą zaliczone do jednej, nowo utworzonej grupy limitowej.

W obliczeniach założono, że przed refundacją retygabina nie jest stosowana przez pacjentów. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i pacjenta. Horyzont czasowy obejmują okres od 1 października 2012 do końca 2015 roku (do czasu ustabilizowania się rynku, na podstawie modelowania przeprowadzonego przez wnioskodawcę).

Wyniki **inkrementalne dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego** kształtują się następująco:

- dla populacji po co najmniej **jednej** nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo

wartości inkrementalne związane z objęciem refundacją retygabiny z perspektywy **płatnika publicznego** wyglądają następująco: ■ PLN w roku 2012, ■ w roku 2013, ■ w roku 2014 oraz ■

w roku 2015. Objęcie refundacją analizowanej technologii lekowej będzie wiązało się [REDAKT] wydatków dla płatnika publicznego. Z perspektywy **pacjenta** wydatki inkrementalne kształtują się następująco: [REDAKT] PLN w roku 2012, [REDAKT] w roku 2013, [REDAKT] w roku 2014 oraz [REDAKT] w roku 2015. Objęcie refundacją retygabiny będzie się wiązało [REDAKT] wydatków również z perspektywy pacjenta.

- dla populacji po co najmniej **dwóch** nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych aktualnie refundowanych w padaczce opornej na leczenie:

wartości inkrementalne związane z objęciem refundacją retygabiny z perspektywy **płatnika publicznego** wyglądają następująco: [REDAKT]. PLN w roku 2012, [REDAKT] w roku 2013, [REDAKT] w roku 2014 oraz [REDAKT] w roku 2015. Objęcie refundacją analizowanej technologii lekowej będzie wiązało się [REDAKT] wydatków dla płatnika publicznego. Z perspektywy **pacjenta** wydatki inkrementalne kształtują się następująco: [REDAKT] PLN w roku 2012, [REDAKT] w roku 2013, [REDAKT] w roku 2014 oraz [REDAKT] w roku 2015. Objęcie refundacją retygabiny będzie się wiązało [REDAKT] wydatków również z perspektywy pacjenta.

- dla populacji po co najmniej **trzech** nieskutecznych lub nietolerowanych próbach leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych aktualnie refundowanych w padaczce opornej na leczenie:

wartości inkrementalne związane z objęciem refundacją retygabiny z perspektywy **płatnika publicznego** wyglądają następująco: [REDAKT] PLN w roku 2012, [REDAKT] w roku 2013, [REDAKT] w roku 2014 oraz [REDAKT] w roku 2015. Objęcie refundacją analizowanej technologii lekowej będzie wiązało się [REDAKT] wydatków dla płatnika publicznego. Z perspektywy **pacjenta** wydatki inkrementalne kształtują się następująco: [REDAKT] PLN w roku 2012, [REDAKT] w roku 2013, [REDAKT] w roku 2014 oraz [REDAKT] w roku 2015. Objęcie refundacją retygabiny będzie się wiązało [REDAKT] wydatków również z perspektywy pacjenta.

We wszystkich analizowanych scenariuszach można zaobserwować [REDAKT] inkrementalnych kosztów zarówno z perspektywy płatnika jak i pacjenta pacjenta.

Ograniczenia według analityków AOTM

- dobór aktywnego placebo jako komparatora oznacza przeprowadzenie porównania z postępowaniem, które nie pokrywa się z najczęstszą praktyką kliniczną - najczęściej pacjenci nieodpowiadający lub nietolerujący dotychczasowego leczenia otrzymują kolejną substancję czynną stosowaną w leczeniu padaczki (zazwyczaj z grupy Epi-lo, ale mogą również otrzymać substancję z grupy 'Padaczka');

- w celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badań kwestionariuszowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych, eksperta ds. rozliczeń z NFZ oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród 304 dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną. Wyniki uzyskane w ramach badań kwestionariuszowych nie muszą w pełni pokrywać się z wynikami dla całej analizowanej populacji. Wykorzystano również opinię ekspertów klinicznych z 8 ośrodków o różnym stopniu referencyjności, opinie te niekoniecznie muszą się pokrywać z opinią większości ekspertów z tej dziedziny. Tym niemniej jednak z braku innych danych odnośnie szacowanej populacji, sposób zaproponowany przez wnioskodawcę wydaje się zadowalający.

Oprócz wyżej wymienionych zastrzeżeń analiza wykonana została w sposób zadowalający. Ogólnie przyjęte założenia wydają się być prawidłowe. Uwzględniono wiele zmiennych wpływających na wyniki, głównie odnośnie liczebności populacji docelowej, które następnie wykorzystane zostały w analizie wrażliwości. Wydaje się, że nie pominięto żadnej istotnej dla wyniku kwestii, więc uzyskane wyniki można traktować jako wiarygodne.

Uwaga analityków AOTM: populację docelową, zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym precyzyjnie wskazano **III linię leczenia**. Jednak na cele analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów po **dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce opornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'**). Sugeruje to zatem stosowanie retygabiny dopiero w **IV linii** leczenia, w przypadku objęcia jej refundacją.

Jednakże, w opinii analityków AOTM, opierając się na założeniach analizy wpływu na budżet, nie jest uzasadnione wskazywanie konkretnej linii leczenia, w której miałyby być stosowana retygabina, ze względu na brak danych co do liczby linii leczenia, jakie wcześniej mogli przejść pacjenci z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Populacja szacowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ jest populacją pacjentów stosujących leki na padaczkę lekooporną, bez podziału na konkretne linie leczenia, bez wyszczególnienia pacjentów stosujących leki Epi-lo po raz pierwszy. Nie odniesiono się również i nie przeprowadzono obliczeń dla pacjentów przyjmujących leki z grupy „Padaczka” (prawdopodobieństwa

- [REDACTED]

A zatem, zaproponowane rozwiązania racjonalizacyjne powinny zapewnić uwolnienie środków publicznych w wysokości przekraczającej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet o:

[REDACTED]

Wprowadzenie proponowanych rozwiązań powinno więc zapewnić zniwelowanie (z zapasem) skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt. Trudno jednak rozstrzygać o racjonalności i realności proponowanych rozwiązań (w strukturze uwolnionych środków publicznych zdecydowanie największy udział przypada środkom wygenerowanym w związku z propozycją [REDACTED]).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania retygabiny w rozpatrywanym wskazaniu.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 63. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Polskie Towarzystwo Epileptologii, 2011 (Rejdak 2011)</p>	<p>Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce</p>	<p>Oparto się na rekomendacjach NICE 2011, ponadto nie podano zastosowanej techniki metodologicznej</p>	<p>1. leczenie nowozdiagnozowanej padaczki należy rozpocząć od podania jednego leku, początkowo w małej dawce, dochodząc do dawki optymalnej w okresie kilku dni lub tygodni – zależnie od właściwości farmakokinetycznych i działania toksycznego danego leku. Dawka optymalna zapewnia maksymalne zmniejszenie liczby napadów padaczkowych, bez wywoływania objawów niepożądanych. PTE stwierdza, za rekomendacjami NICE z 2011 roku, że lekami z wyboru do monoterapii padaczki ogniskowej z lub bez wtórnego uogólnienia są: karbamazepina, okskarbazepina, walproinian, lamotrygina, lewetiracetam.</p> <p>2. w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji terapii należy zastosować lek alternatywny z grupy I rzutu jako monoterapię lub jako terapię dodaną. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie innych leków, takich jak gabapentyna, topiramát, klobazam. Zmianę leków należy przeprowadzić poprzez stopniowe zwiększanie dawki nowego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie również stopniowe wycofanie pierwszego leku.</p> <p>3. w sytuacji, gdy terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważyć leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.</p>
<p>National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2011</p>	<p>1. The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline: methods, evidence and recommendations,</p>	<p>Zalecenie odnośnie retygabiny oparto na wynikach raportu HTA ERG <i>Craig 2011</i></p>	<p>NICE zaleca stosowanie leków przeciwpadaczkowych w monoterapii, jeśli tylko jest to możliwe.</p> <p>W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji terapii I rzutu, należy rozpocząć podawanie leku alternatywnego z grupy I rzutu lub leku II rzutu. Należy stopniowo zwiększać dawkę nowego leku, aż do dawki skutecznej, a następnie również stopniowe wycofanie pierwszego leku.</p> <p>Politerapia jest wskazana tylko wówczas, gdy nie jest możliwe skuteczne opanowanie napadów drgawkowych za pomocą monoterapii.</p>

	<p>January 2011</p> <p>2. Retigabine for the adjunctive treatment for partial onset seizures in epilepsy, January 2012</p>		<p>Leczenie padaczki ogniskowej</p> <p>W leczeniu I rzutu nowo zdiagnozowanej padaczki ogniskowej zaleca się stosowanie karbamazepiny lub lamotryginy. Lewetiracetam nie jest rekomendowany ze względu na wysokie koszty leczenia (stan na czerwiec 2011). Stosowanie lewetiracetamu, okskarbazepiny lub walproinianu sodu jest wskazane jeśli wyżej wymienione leki okażą się nieskuteczne lub nietolerowane. Jeśli pierwszy zastosowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny należy zaproponować jeden z 5 wymienionych leków jako leczenie alternatywne.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia wspomagającego należy rozważyć w przypadku, gdy leczenie drugim dobrze tolerowanym lekiem przeciwpadaczkowym jest nieskuteczne.</p> <p>Leczenie padaczki ogniskowej lekoopornej</p> <p>Zaleca się stosowanie jako terapii wspomagającej karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu lub topiramatu, jeśli leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane. W przypadku gdyby terapia wspomagająca była nieskuteczna lub źle tolerowana, można rozważyć leczenie: eslikarbazepiną, lakozamidem, fenobarbitalem, fenytoiną, pregabaliną, tiagabiną, wigabatryną lub zonisamidem.</p> <p>W przypadku retygabiny, jest ona zalecana jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego w przypadku dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia tylko w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.</p>
--	--	--	---

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011	Retygabina w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Retygabina jest zalecana jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego w przypadku dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia tylko w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu: karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.</p>

		<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet stwierdził, że zaprezentowane wartości ICER były wysoce niepewne ze względu na ograniczenia w dostępności danych oraz obecne w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę. Uznano za prawidłowy wybór komparatorów dla retygabiny w postaci eslikarbazepiny, lakozamidu, pregabaliny, tiagabiny oraz zonisamidu zamiast braku leczenia. W porównaniu do tych terapii, retygabina była związana niekiedy z mniejszymi wartościami QUALY i większymi kosztami, a niekiedy z większymi wartościami QUALY i mniejszymi kosztami. Komitet, na podstawie opinii specjalistów klinicznych przyjął, że dwa rodzaje terapii o kosztach mniejszych niż retygabina (tzn. pregabalina oraz tiagabina) nie były szeroko stosowane w praktyce klinicznych w ramach National Health System. Rekomendacje będą rewidowane w czerwcu 2014 roku (<i>NICE 2011</i>).</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC), 2011</p>	<p>Retygabina w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania retygabiny stosowanej jako terapia wspomagająca w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. Zastosowanie leku powinno być ograniczone do pacjentów z ciężką padaczką lekooporną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W dwóch badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów z oporna na leczenie padaczką retygabina była skuteczniejsza od placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających ponad 50% redukcję częstości napadów padaczkowych częściowych w ciągu 28 dni. Porównania pośrednie wykazały, że retygabina ma podobną skuteczność jak dwa inne leki przeciwpadaczkowe stosowane jako terapia wspomagająca.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących retygabiny z innymi terapiami niż placebo. Producent w przedłożonej dokumentacji przedstawił porównania pośrednie retygabiny z eslikabazepiną oraz lakozamidem. Pomimo pewnych różnic między ocenionymi badaniami, można uznać, że retygabina ma podobną skuteczność jak eslikabazepiną oraz lakozamid.</p> <p>W analizie ekonomicznej producent przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównań retygabiny z lakozamidem i eslikabazepiną. Wyniki wskazały przewagę retygabiny nad lakozamidem i eslikabazepiną: dla porównania z lakozamidem, retygabina wykazała oszczędności na poziomie 90 funtów oraz zysk QUALY wynoszący 0,0078, dla porównania z eslikabazepiną, retygabina wykazała niewielkie oszczędności oraz zysk QUALY wynoszący 0,0083.</p> <p>W analizie minimalizacji kosztów retygabina wykazała niewielkie oszczędności zarówno w porównaniu z lakozamidem, jak i eslikabazepiną.</p> <p>Jako potencjalne komparatory dla retygabiny SMC wymienił eslikabazepinę, zonisamid, lakozamid, lewetiracetam, tiagabina, pregabalina, okskarbazepina, gabapentyna, topiramata, lamotrygina. Takie substancje jak karbamazepina oraz walproinian sodu są stosowane raczej w I linii leczenia, u pacjentów lekoopornych stosujących monoterapię podaje się wspomagająco leki nowszej generacji (<i>SMC 2011</i>).</p>
<p>Haute Autorité de Santé (HAS),</p>		<p><u>Zalecenia:</u></p>

2011		<p>Komisja Przejrzystości rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego TROBALT (retygabine) na liście leków refundowanych dla ubezpieczonych; retygabina jest zalecana w II rzucie leczenia po niepowodzeniu co najmniej 2 monoterapii.</p> <p>Poziom refundacji: 65%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt powinno przyczynić się do rozszerzenia opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w wieku 18 lat i więcej, z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia (HAS 2011)</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012</p>	<p>Retygabina w leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>W lutym 2012 Agencja ogłosiła, że nie ma wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>The Federal Joint Committee (G-BA) uznała, że właściwym komparatorem dla retygabiny jest lamotrygina w przypadku, gdy jest stosowana jako terapia wspomagająca. W przypadku gdy lamotrygina stosowana jest jako terapia podstawowa, wskazano wspomagający topiramát jako właściwy komparator dla retygabiny.</p> <p>Producent w dokumentacji złożonej do IQWiG zastosował lakoamid jako komparator dla retygabiny odchodząc tym samym od stanowiska G-BA i nie tłumacząc wystarczająco takiego postępowania. Nie przedstawił także odpowiednich dowodów w postaci badań pozwalających ocenić efekty podawania retygabiny versus komparatory wskazane przez G-BA (IQWiG 2012)</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono dwie rekomendacje klinicznie odnośnie rozpatrywanego zagadnienia – brytyjskie rekomendacje NICE oraz opierające się na nich rekomendacje polskie. Obie wskazują na możliwość stosowania retygabiny u pacjentów z padaczką ogniskową lekooporną.

Rekomendacje polskie stwierdzają, że w sytuacji, gdy kolejna terapia nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważyć leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.

Rekomendacje NICE stwierdzają, że retygabina jest zalecana jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego tylko w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.

W odniesieniu do rekomendacji finansowych, odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje – NICE, SMC oraz HAS – w odniesieniu do stosowania retygabiny u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, przy czym NICE wymaga, aby lek był stosowany, gdy nieskuteczne lub nietolerowane były inne wcześniejsze terapie (patrz powyżej).

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację niemieckiego IQWiG, który stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta. Wskazano, że podmiot nie przeprowadził porównań retygabiny do lamotryginy i topiramatu jako potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii, przedstawił wyniki porównań do lakozamidu.

Ponadto, wyszukano stanowisko duńskiego The Institute for Rational Pharmacotherapy (IRP), który w 2011 roku wydał opinię, że efektywność Trobaltu jest porównywalna do innych nowych leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej. Jednakże, efekty uboczne terapii i przede wszystkim brak jasnej korelacji między dawką a występowaniem tych efektów sprawia, że stosowanie retygabiny jest mniej korzystne niż innych leków przeciwpadaczkowych obecnie znajdujących się na rynku. Ponadto, retygabina jest o ok. 25% droższa niż obecnie stosowane najdroższe terapie wspomagające (Vimpat) znajdujące się na liście rekomendacyjnej. Dlatego retygabina powinna być przepisywana tylko tym pacjentom, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują innych leków przeciwpadaczkowych. Trobalt w Danii jest objęty 'ogólną refundacją' (ang. *General reimbursement*) (http://www.irf.dk/en/reviews/trobalt_retigabine.htm).

Z kolei agencja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) umieściła Trobalt stosowany w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat lub więcej na liście leków nie spełniających kryteriów AWMSG do rekomendowania z powodu: okresu poniżej 12 miesięcy od wydania rekomendacji NICE (AWMSG 2011).

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trobalt jest finansowany w [] krajach:

[REDACTED]

Najczęściej lek refundowany jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]



Szczegółowe tabele odnośnie finansowania Trobaltu ze środków publicznych zawiera Załącznik 2.

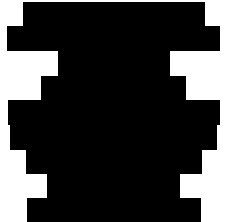

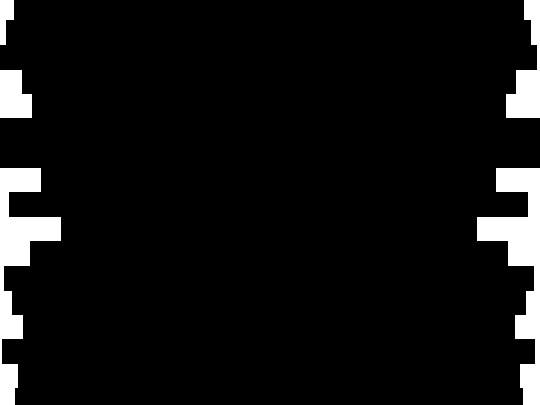


11. Opinie ekspertów

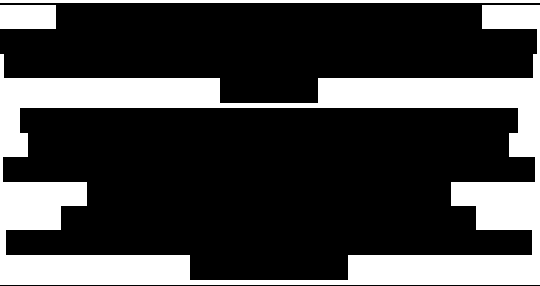

⁹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 65. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Trobalt (retygabina) we wskazaniu terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczkę lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych


Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Retygabina powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż jest lekiem o zupełnie nowym mechanizmie działania (aktywacja kanałów potasowych), co stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów nie reagujących na dotychczasowe leczenie. Lekooporność może być spowodowana różnymi przyczynami. Wprowadzenie leku o nowym mechanizmie działania stwarza możliwość uzyskania kontroli napadów u chorych, u których wcześniejsze próby leczenia z zastosowaniem leków nowej generacji nie dały efektu. Skuteczność retigabiny została potwierdzona w 3 randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych przeprowadzonych ogółem na populacji 813 chorych z wieloletnią padaczką, u których pomimo stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych nie udawało się uzyskać kontroli napadów. Częstotliwość miesięczna napadów przed włączeniem do badań wynosiła od 8 do 12. Redukcję częstości napadów o ponad 50% uzyskano u 45-50% chorych aktywnie leczonych w terapii vs. Placebo w terapii dodanej. Ogółem ponad 50% chorych kontynuowało leczenie po 12-miesięcznym okresie obserwacji, co świadczy o dobrej skuteczności i dobrym profilu tolerancji.</p>	<p>Nie ma żadnych merytorycznych danych, które mogłyby uzasadnić decyzje odmowy refundacji leczenia retigabiną.</p>	<p>Zdecydowanie popieram wprowadzenie retigabiny na listę leków refundowanych. Jest to lek o zupełnie nowym mechanizmie działania, co w odniesieniu do niektórych chorych z padaczką lekooporną może okazać się bardzo istotne klinicznie. Ponadto retygabina jest lekiem nie wchodzącym w istotne interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi co zmniejsza ryzyko objawów niepożądanych. Leczenie retigabiną powinno być refundowane tak jak zostało zgłoszone tj. w sytuacji, gdy co najmniej jeden z nowych leków przeciwpadaczkowych (dotychczas refundowanych w padaczkę lekoopornej) był nieskuteczny. Powinna to być III linia leczenia. Koszt leczenia retigabiną trzeba analizować biorąc pod uwagę wysokie koszty związane z hospitalizacją chorych z padaczką lekooporną (kilka, a czasami kilkanaście hospitalizacji w ciągu roku) oraz fakt, że są to przeważnie chorzy leczeni 2 lub 3 lekami w tym przynajmniej 1-2 nowej generacji. Należy podkreślić, że u chorych u których stosuje się politerapię wprowadzenie nowego leku przeważnie powoduje wycofanie się z leczenia jednym z poprzednio stosowanych. Tak więc bezpośredni koszt leczenia jest pomniejszony o koszty leku wycofywanego.</p>
	<p>Uważam, że retygabina powinna być finansowana ze środków publicznych, bowiem każdy nowy lek o innowacyjnym mechanizmie działania i korzystnym profilu bezpieczeństwa stwarza szanse na uzyskanie poprawy u około 15-20% pacjentów z grupy opornych na leczenie co przekłada się w praktyce na</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie częstości napadów u pacjentów - wraz ze wszystkimi konsekwencjami tego stanu, tzn.: zmniejszeniem ryzyka powikłań napadu, zmniejszeniem zagrożenia zgonu, poprawą stanu ogólnego pacjenta, zmniejszeniem ryzyka pogorszenia funkcji intelektualnych - poprawą jakości życia pacjenta. 	<p>Finansowanie leków innowacyjnych jako jeden z elementów właściwej opieki nad chorym z padaczką pozwala na zmniejszenie obciążeń ekonomicznych wynikających z dotychczasowego nieskutecznego leczenia.</p>	<p>Retygabina jest innowacyjnym lekiem przeciwpadaczkowym; posiada unikalny, nowy mechanizm działania, odmienny, od dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Jest pierwszym lekiem, działającym poprzez aktywację kanałów potasowych. Kanały potasowe wiążą retygabinę, która stabilizuje potencjał czynnościowy błony komórkowej i kontroluje podprogową pobudliwość elektryczną w neuronach, nie dopuszczając do seryjnych wyładowań potencjału czynnościowego, które wiążą się z indukowaniem napadów padaczkowych.</p> <p>W ostatnich latach obserwujemy większą liczbę i dostępność leków przeciwpadaczkowych. Większa liczba potencjalnych mechanizmów działania oznacza</p>

			<p>większe potencjalne działania synergistyczne. Szczególnie, że niektóre nowe lpp mają niższy potencjał farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji. Ponieważ nie mamy wystarczającej wiedzy na temat patofizjologii napadów niezwykle ważne jest poszerzenie dostępnego spektrum leków o preparat o tak innowacyjnym mechanizmie.</p> <p>Politerapia jest stosowana w praktyce klinicznej natomiast mało jest dowodów mówiących o racjonalnym jej działaniu. Retygabina zwiększa możliwości indywidualizacji terapii, jak również stosowania jej w oparciu o racjonalne przesłanki. Z badań doświadczalnych Łuszczki i wsp wynika, że retygabina, dołączona do innych leków (CBZ LTG) powodowała addycyjne działanie przeciwdrgawkowe</p>
	<p>Zastosowanie retygabiny, jako leku stosowanego w III rzucie terapii padaczki pozwoli na zmniejszenie częstości napadów u pacjentów – wraz z wszystkimi konsekwencjami tego stanu, tzn. zmniejszeniem ryzyka powikłań napadu, zmniejszeniem zagrożenia zgonu, poprawą stanu ogólnego pacjenta, zmniejszeniem ryzyka deterioracji intelektualnej i charakterologicznej, poprawą jakości życia pacjenta.</p>	<p>Nie dostrzegam powodów dla których lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych.</p>	<p>Retygabina posiada odmienny, od dotychczas stosowanych leków przeciwpadaczkowych, mechanizm działania – jest pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym działającym poprzez aktywację kanałów potasowych – stabilizuje przez to potencjał czynnościowy błony komórkowej, utrzymując kanały K⁺ w otwartej konformacji i stałej kontroli podprogowej pobudliwości elektrycznej w neuronach – zapobiega tym samym inicjacji serii potencjałów czynnościowych. Lek stanowi przez to alternatywę dla stosowanej polipragmazji, częściej w kohorcie pacjentów z padaczką, do których jest kierowany.</p> <p>Lek stwarza dodatkową szansę kontroli napadów dla chorych na padaczkę leczonych nieskutecznie, zwykle w warunkach polipragmazji.</p>
			

			
	<p>Trobal (retygabina) jest lekiem o nowym mechanizmie działania (aktywacja kanałów potasowych). Z tego powodu może być skuteczny u pacjentów padaczką lekooporną, u których dotychczas stosowane leki nie przyniosły poprawy. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano skuteczność i bezpieczeństwo Trobalu u pacjentów z padaczką lekooporną, nie reagującą na leczenie nowymi lekami przeciwpadaczkowymi. Trobal nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Trobal uzyskał pozytywne rekomendacje, zarówno kliniczne jak i odnoszące się do finansowania ze środków publicznych, w poszczególnych krajach: Anglii i Walii (NICE, AWMSG), Szkocji (SMC) Francji (HAS). Ponadto refundowany jest w 17 krajach europejskich (informacja na dzień: 5 czerwca 2012).</p>	<p>Brak danych dotyczących przewlekłej skuteczności i bezpieczeństwa. Trobal został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w dniu 28 marca 2011 r.</p>	<p>Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym retygabiny, populację docelową stanowią dorośli pacjenci powyżej 18 roku życia, u których nie uzyskano kontroli napadów (leczenie wspomagające napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia), i u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia). Obecnie istnieją dwie grupy dostępności refundowanych leków przeciwpadaczkowych: I linia (leki refundowane w padaczce nowo zdiagnozowanej: walproinian, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, clonazepam, diazepam, etosuksymid) i II linia (leki refundowane w padaczce lekoopornej: gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, topiramát, tiagabina, wigabatryna). Stworzenie kategorii leków III-linii, dostępnych w padaczce szczególnie lekoopornej, pozwoliłoby na większą indywidualizację terapii. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000 osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55 000 – 60 000 osób, w tym u ok. 30 000 – 40 000 osób powyżej 16 r.ż., choroba jest oporna na leczenie. Liczba pacjentów lekoopornych z napadami częściowymi, w wieku powyżej 16 roku życia mieści się w zakresie od 30 do 40 tysięcy (Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej. www.aotm.gov.pl). Populację dla retygabiny stanowi grupa pacjentów po 18 roku życia, u których wcześniejsze próby leczenia preparatami II rzutu takimi jak: lamotrygina, lewetyracetam, topiramát, okskarbazepina, gabapentyna, tiagabina, wigabatryna nie były skuteczne, wynosząca 10 do 20 tys. pacjentów rocznie (oszacowanie własne).</p>

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 66. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego Trobal (retygabina) we wskazaniu terapia wspomagająca leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Dostępność do nowego leku Trobal wpłynie pozytywnie na jakość leczenia chorych na padaczkę /i ich rodziny/, mimo stosowania kilku leków, z braku poprawy stanu zdrowia, oczekują nowych terapii leczniczych stosowanych w krajach Unii Europejskiej. Trobal (retygabina) dzięki mechanizmowi działania (aktywacja kanałów potasowych) stanowi skuteczną metodę terapeutyczną dla pacjentów z tzw. „trudną padaczką”.</p>	<p>Nie znajduję żadnych merytorycznych wskazań , dla których lek Trobal nie miałby być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>Lek musi być powszechnie dostępny dla chorego, inaczej nie może być prowadzona terapia lecznicza, szczególnie kiedy dotychczas stosowane leki są nieskuteczne lub nietolerowane w I lub II linii/rucie leczenia.</p>	<p>W mojej ocenie cierpiący na padaczkę w Polsce mają gorszy dostęp do nowoczesnego leczenia niż chorzy w krajach podobnych ekonomicznie do Polski al. Słowacja, Czechy, Węgry, Litwa al. Środowisko chorych na białaczkę należy do jednej z najuboższych grup społecznych w Polsce, którego problemy nie są rozumiane i rozwiązywane przez polityków i urzędników decydujących o systemie opieki zdrowotnej.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest **objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:**

- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 50mg 21 tab.; EAN 5909990852222
- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 50mg 84 tab.; EAN 5909990852239
- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 100mg 84 tab., EAN 5909990852598
- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 200mg 84 tab., EAN 5909990852628
- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 300mg 84 tab.; EAN 5909990852642
- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 400mg 84 tab.; EAN 5909990852666
- Trobalt (retigabium); tabletki powlekane; 50mg 21 tab. + 100mg 42 tab.; EAN 5909990852680

w terapii wspomagającej leczenie napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia).

Wnioskodawca wnosi o objęcie refundacją leków Trobalt i ich zamieszczenie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

██████████ w ramach odrębnej grupy limitowej.

Trobalt jak dotąd nie był oceniany przez AOTM.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, cechującą się występowaniem nieprovokacyjnych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, którym mogą towarzyszyć zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych. Występuje w przybliżeniu z częstością 1% populacji. Przyjmując 1% wskaźnik rozpowszechnienia padaczki i 30% wskaźnik lekooporności, liczba chorych, którzy mogą być traktowani jako oporni na leczenie, wynosi w Polsce 100–120 tys. Dodatkowo napady częściowe występują u 62,33% pacjentów, a osób z padaczką powyżej 18 rż. jest 81,31%.

Celem leczenia doraźnego jest przerwanie napadu padaczkowego, a leczenia przewlekłego – zapobieganie nawrotom napadów. Podstawową metodą leczenia padaczki jest właściwa farmakoterapia. Leczenie zaczyna się zwykle od monoterapii lekiem tzw. I generacji. W przypadku braku należytego efektu terapeutycznego można modyfikować leczenie przez zwiększenie dawki stosowanego leku, zmianę leku na inny lub zastosowanie terapii skojarzonej. Jednak u około 30% pacjentów, pomimo włączenia prawidłowego leczenia, nadal utrzymują się napady padaczkowe. W leczeniu padaczki lekoopornej stosuje się monoterapię lekiem drugiego wyboru lub leczenie skojarzone najczęściej dwoma różnymi lekami (terapia dodana). Najczęściej w terapii dodanej do leku tradycyjnego dodaje się jeden z leków nowej generacji (gabapentyna, lamotrygina, levetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna).

Na chwilę obecną brak jest leków, które byłyby refundowane w III rzucie leczenia (lakoamid otrzymał pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej w tym wskazaniu pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu).

Alternatywne technologie medyczne

Analizując wytyczne kliniczne trudno wskazać sekwencje konkretnych substancji stosowanych w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych, począwszy od pierwszych etapów terapii. Ogólnie, widoczny jest trend w zalecaniu rozpoczęcia leczenia od przeciwpadaczkowych leków tzw. starszej generacji (np. kwas walproinowy i jego sole, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon) i wprowadzania leków tzw. nowszych generacji (np. gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, topiramát) w przypadku braku właściwej odpowiedzi lub tolerancji tych pierwszych.

Możliwość zastosowania danej terapii przeciwpadaczkowej w Polsce należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, refundowane produkty lecznicze w leczeniu padaczki podzielone są na dwie kategorie ze względu na zakres wskazań objętych refundacją:

- kategoria '**Padaczka**' (P), do której należą produkty lecznicze zawierające: kwas walproinowy i jego sole (sodu i magnezu), połączenie kwasu walproinowego i soli sodowej tego kwasu, karbamazepinę,

klonazepam, diazepam, etosuksimid, fenobarbital, fenytoinę oraz primidon. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację przy stosowaniu ich w każdej linii leczenia.

- kategoria **'Padaczka oporna na leczenie' (Epi-lo** – epilepsja lekooporna), do której należą produkty lecznicze zawierające: wigabatrynę, gabapentyne, lamotryginę, tiagabinę, topiramát, okskarbazepinę, lewetiracetam. Nadana tym produktom kategoria umożliwia refundację przy stosowaniu ich na każdej powyżej II linii leczenia, włącznie.

Jako komparatory dla retygabiny w leczeniu populacji docelowej w analizie wnioskodawcy wskazano leki z grupy refundacyjnej 'Epi-lo' – łącznie 7 substancji czynnych – oraz lakozamid, który nie znajduje się w aktualnym obwieszczeniu MZ jako lek refundowany. Ponadto, wnioskodawca w swojej analizie wskazał jako potencjalny komparator aktywne placebo. Wybór ten w opinii analityków AOTM jest zasadny we wszystkich przypadkach oprócz lakozamidu – w odniesieniu do tej substancji wybór uznano jako zasadny z pewnymi ograniczeniami – lek nie jest obecnie refundowany w leczeniu padaczki, aczkolwiek uzyskał pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM w leczeniu padaczki lekoopornej w III linii leczenia.

Na podstawie dostępnych danych można przypuszczać, że stosowanie w leczeniu pacjentów z padaczką lekooporną w III linii i powyżej lekami z grupy 'P' będą się zdarzały się rzadziej niż lekami z nowszych generacji – m.in. z kategorii 'Epi-lo'. Zatem w opinii analityków AOTM nieuznanie substancji z kategorii 'P' jako potencjalne komparatory dla Trobaltu wydaje się być uzasadnione.

Skuteczność

Wobec braku badań klinicznych nad zastosowaniem w rozpatrywanej populacji retygabiny vs aktywny komparator, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 3 podwójnie zaślepienie RCT porównujące zastosowanie retygabiny z aktywnym placebo w populacji lekoopornych (niereagujących na od 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych) pacjentów chorych na padaczkę o napadach częściowych, przy czym średnia długość trwania choroby wynosiła od ok. 20 do 23 lat. Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania retygabiny z aktywnym placebo w różnych dawkach:

- **badanie 205** (*Porter 2007*): retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę, 1200 mg/dobę,
- **badanie 302** (*Brodie 2010*): retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę,
- **badanie 301** (*French 2011*): retygabina 1200 mg/dobę.

Wszystkie w/w badania były **badaniami rejestracyjnymi** i obejmowały:

- fazę wstępną (w której pacjenci przyjmowali swoją standardową terapię składającą się z od 1 do 2 lub 3 leków przeciwpadaczkowych i w której dokonywano oceny wyjściowej częstości napadów padaczkowych; trwała 8 tygodni w każdym badaniu),

- fazę wymuszonego zwiększania dawki – titracji (w której dawkę leku systematycznie zwiększano, aż do osiągnięcia dawki docelowej, w badaniu 205 oraz w badaniu 301 dopuszczano redukcję dawki w przypadku nietolerancji leczenia; w badaniu 205 trwała 8 tygodni, w badaniu 301 – 6 tygodni, w badaniu 302 – 4 tygodnie) oraz

- fazę podtrzymującą (w której pacjenci przyjmowali ustaloną dawkę leku, w badaniu 205 trwała 8 tygodni, w badaniu 301 oraz 302 – 12 tygodni).

Kwalifikacja do badania oraz randomizacja następowały po zakończeniu fazy wstępnej (pacjenci musieli w jej czasie wykazać przynajmniej 4 napady padaczkowe częściowe na miesiąc (w badaniu 302 – na 21 dni) i nie mieć przerwy między kolejnymi napadami dłuższej niż 30 dni, pozostając na od 1 do 2 lekach przeciwpadaczkowych w badaniu 205 i od 1 do 3 w badaniach 301 oraz 302. Faza titracji oraz faza podtrzymująca składały się na czas leczenia podwójnie zaślepionego. W każdym z badań wyniki analizowano osobno dla dwóch faz leczenia w zależności od wymagań agencji rejestracyjnych:

- **populacji ITT (FDA)** - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku; **wyniki podano dla całego okresu podwójnie zaślepionego, którego też dotyczą dane na temat bezpieczeństwa terapii.**
- **populacji ITT (EMA)** - populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których zarejestrowano co najmniej jeden pomiar napadu drgawkowego w fazie podtrzymującej; **wyniki podano dla fazy podtrzymującej.**

Jako główne ograniczenia analizy wnioskodawca wskazał brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego retygabiny z wybranymi, aktywnymi komparatorami oraz możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego jedynie w przypadku lewetiracetamu, lakozamidu i topiramatu.

Wśród głównych ograniczeń badań nad retygabiną vs aktywne placebo można wymienić:

- stosunkowo krótki czas trwania podwójnie zaślepionej fazy badań 205, 301 oraz 302 biorąc pod uwagę przewlekły charakter rozpatrywanego schorzenia – od 4 do 4,5 miesiąca,

- długoterminowe badania nad zastosowaniem retygabiny – badania OLE – trwające od 12 do ok. 32 miesięcy (na czas opracowywania niniejszego raportu) nie były kontrolowane aktywnym placebo,
- w RCT 205, 301 oraz 302 w fazie titracji pacjenci musieli ściśle przestrzegać schematu dochodzenia do dawek retygabiny dla nich zadanych, a okres tej fazy był również ściśle określony. Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy dochodzenie pacjenta do dawki optymalnej jest nie tak usystematyzowane i może trwać przez inny okres czasu, zazwyczaj dłużej, niż w przedmiotowych badaniach,
- pacjenci w badaniach 205, 301 oraz 302 randomizowani byli do określonych dawek retygabiny, rozpoczynając terapię od 300mg leku i kolejno zwiększając o 150mg do osiągnięcia dawki zadanej zgodnie z randomizacją. Można przypuszczać zatem, że część pacjentów mimo że dobrze odpowiadała na mniejszą dawkę leku, musiała ją zwiększać do osiągnięcia dawki zrandomizowanej i na odwrót – część pacjentów mogła odpowiedzieć dopiero na większą dawkę retygabiny, ale musiała pozostać na mniejszej zrandomizowanej, przy czym mogło to mieć też przełożenie na bezpieczeństwo terapii. Nie odzwierciedla to więc rzeczywistej praktyki klinicznej, kiedy pacjent nie jest 'przymuszany' do przyjmowania ściśle określonej z góry dawki leku, ale przyjmuje taką, jaka jest dla niego skuteczna i ma jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa,
- badanie 205 różniło się w pewnym stopniu od badań 301 oraz 302 w zakresie metodyki jego prowadzenia i ze względu na konieczność zestawienia jego wyników z badaniami 301 oraz 302, w badaniu tym przeprowadzono liczne szacowania post-hoc odślepione dla badaczy,
- badania 205, 301 oraz 302 dotyczyły szerokiej populacji osób chorych na padaczkę lekooporną – na różnych liniach leczenia (powyżej I), co utrudnia interpretację wyników w kontekście wnioskowanej tylko III linii leczenia,
- stosunkowo niewielki odsetek pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia we wszystkich rozpatrywanych badaniach RTC – średnia wieku kształtowała się na poziomie ok. 37 lat i odchylenie standardowe – nie więcej niż 13.

Ponadto, Trobalt został zarejestrowany w Unii Europejskiej w rozpatrywanym wskazaniu pod koniec marca 2011 roku, nieco później – w czerwcu 2011 roku – pod inną nazwą substancji i handlową w USA (odpowiednio – ezogabina i Potiga). Biorąc pod uwagę krótką, bo około roczną obecność substancji na rynku, niewielkie jest doświadczenie na temat stosowania retygabiny w odniesieniu do jej bezpieczeństwa w normalnych warunkach praktyki klinicznej,

Wyniki dla badań 205, 301 oraz 302 – podano wyniki istotne statystycznie metaanaliz w zależności od dawki i w rozbiciu na dwie rozpatrywane fazy badania lub pojedynczych badań, jeśli metaanaliza nie była przeprowadzona

Tabela 30. Wyniki dla badań 205, 301 oraz 302

Punkt końcowy	Wynik istotny statystycznie na korzyść retygabiny	
	Cała faza podwójnie zaślepiona	Faza podtrzymania
Mediana procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni – brak metaanalizy, wyniki podane dla poszczególnych badań	600mg/d - dopiero w badaniu o większej liczbie pacjentów 900mg/d i 1200mg/d we wszystkich badaniach, w których te dawki były podawane	600mg/d i 900mg/d w badaniu o większej liczbie pacjentów 1200mg/d we wszystkich badaniach, w których dawka ta była podawana
Średnia procentowej zmiany łącznej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni	900mg/d (WMD=-18,29, p=0,017) 1200mg/d (WMD=-23,56, p=0,0005)	brak istotnej statystycznie różnicy dla wszystkich dawek
Odsetek odpowiedzi - proporcja pacjentów z ≥50% redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych w okresie 28 dni	600mg/d (RB=1,71, p=0,001, NNT=9) 900mg/d (RB=2,19, p<0,0001, NNT=6) 1200mg/d (RB=2,36, p<0,0001, NNT=5)	900mg/d (RB=2,13, p<0,0001, NNT=5) 1200mg/d (RB=2,12, p<0,0001, NN=4)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 75 do 100%	900mg/d (RB=1,86, p=0,19, NNT=16)	600mg/d (RB=2,00, p=0,009, NNT=13) 900mg/d (RB=2,40, p=0,001, NNT=10) 1200mg/d (RB=2,90, p<0,0001, NNT=6)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 50 do 75%	600mg/d (RB=2,08, p=0,001, NNT=10) 900mg/d (RB=2,44, p<0,0001, NNT=8) 1200mg/d (RB=2,14, p=0,0003, NNT=8)	900mg/d (RB=1,97, p=0,0007, NNT=8) 1200mg/d (RB=1,57, p=0,04, NNT=13)
Odsetek pacjentów, u których redukcja częstości napadów	brak istotnych statystycznie różnic między retygabiną we wszystkich dawkach a aktywnym placebo	

padaczkowych wynosiła od 25 do 50%		
Odsetek pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe	1200mg/d (Peto OR=3,67, p=0,027, NNT=33)	1200mg/d (RB=3,45, p=0,015, NNT=18)
Procent czasu trwania leczenia (dni), w którym napady padaczkowe nie wystąpiły	brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą retygabinę we wszystkich dawkach a grupą otrzymującą aktywne placebo	
Odsetek pacjentów, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych	900mg/d (RR=0,75, p=0,03, NNT=12)	900mg/d (RR=0,72, p=0,045, NNT=13)
	1200mg/d (RR=0,73, p=0,03, NNT=11)	1200mg/d (RR=0,58, p=0,005, NNT=9)

Jak widać powyżej, wraz ze wzrostem dawki zwiększa się skuteczność retygabiny. Ponadto, dla odsetka pacjentów, u których redukcja częstości napadów padaczkowych wynosiła od 0 do 25% odnotowano **wynik istotny statystycznie na niekorzyść retygabiny: w całej fazie podwójnie zaślepionej dla dawek 900mg** (RB=0,51, p=0,0001, NNH=8) oraz **1200mg** (RB=0,61, p=0,005, NNH=10), **w fazie podtrzymania dla dawek 600mg** (RB=0,58, p=0,002, NNH=9), **900mg** (RB=0,41, p=0,02, NNH=6) oraz **1200mg** (RB=0,61, p=0,02, NNH=11).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane były zazwyczaj związane z zaburzeniami w obrębie ośrodkowego systemu nerwowego, większość z nich pojawiała się w fazie wymuszonego zwiększania dawki (titracji) i zazwyczaj zmniejszała nasilenie w fazie podtrzymania. Zauważyć można, że **wzrost dawki zazwyczaj przekładał się na wzrost toksyczności leczenia**, a także rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i tak w badaniu:

- 205 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 12,5% pacjentów, w grupie otrzymującej 600mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900mg retygabiny – 20%, natomiast w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 30%
- 302 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8% pacjentów, w grupie otrzymującej 600mg retygabiny – 17%, w grupie otrzymującej 900mg retygabiny – 26%
- 301 w grupie placebo z powodu zdarzeń niepożądanych z badania zrezygnowało 8,6% pacjentów, a w grupie otrzymującej 1200mg retygabiny – prawie 27% pacjentów

Zazwyczaj przez zdarzenia niepożądane w grupie placebo rezygnacje z badania spowodowane były w ok. 50%, natomiast w grupie retygabiny – w ok. od 50 do 80% w miarę wzrostu dawki.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie retygabiny w porównaniu do grupy placebo były zaburzenia typowe dla leków przeciwpadaczkowych: senność, zawroty głowy, stan splątania, zaburzenia mowy, zmęczenie, drżenie, amnezja, zaburzenie myślenia, zaburzenia chodu i parestezje.

Ogólnie, podawanie retygabiny w badaniach klinicznych związane było z licznymi zdarzeniami niepożądanymi, ale zazwyczaj były one nieciężkie. W opinii CHMP oceniającego retygabinę w ramach centralnej procedury rejestracyjnej, szczególny nacisk powinien być kładziony na obserwowanie i ocenę zaburzeń ze strony układu moczowego w czasie stosowania retygabiny.

Wyniki badań 205, 301 oraz 302 - podano wyniki istotne statystycznie metaanaliz w zależności od dawki

Tabela 31. Wyniki dla badań 205, 301 oraz 302

Dawka retygabiny	Wynik metaanaliz istotny statystycznie – wzrost częstości występowania w grupie retygabiny vs aktywne placebo
600mg/d	rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (metaanaliza: RR=1,80, p=0,0097, NNH=14) zawroty głowy (metaanaliza: RR=2,39, p=0,0021, NNH=13) senność (metaanaliza: RR=1,75, p=0,0195, NNH=16) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=3,57, p=0,0015, NNH=18)
900mg/d	rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza: RR=2,5, p<0,0001, NNH=7) zawroty głowy (metaanaliza: RR=4,03, p<0,0001, NNH=6) senność (metaanaliza: RR=2,81, p<0,0001, NNH=7) stan splątania (metaanaliza: OR=3,17, p=0,0083, NNH=23) drżenie (metaanaliza: RR=4,37, p=0,0009, NNH=14) zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=3,53, p=0,002, NNH=19) osłabienie (metaanaliza: RR=2,33, p=0,008, NNH=16)
1200mg/d	rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (metaanaliza: RR=2,74, p<0,0001, NNH=6) zawroty głowy (metaanaliza: RR=3,16, p<0,0001, NNH=5) senność (metaanaliza: RR=2,12, p<0,0001, NNH=7) stan splątania (metaanaliza: RR=5,42, p<0,0001, NNH=7) drżenie (metaanaliza: RR=3,49, p=0,0014, NNH=13)

zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (metaanaliza: OR=4,29, p=0,0002, NNH=14) zaburzenia mowy (metaanaliza: OR=7,95, p<0,0001, NNH=9)
--

Porównania pośrednie retygabina vs aktywne komparatory poprzez aktywne placebo

Wobec braku pierwotnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio retygabiny i wskazane w AW aktywne komparatory, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich badań nad retygabiny oraz aktywnymi komparatorami poprzez aktywne placebo jako wspólny komparator. Zauważyć należy, że porównania pośrednie odznaczają się o wiele niższą wiarygodnością od badań bezpośrednich (np. ryzyko doboru niejednorodnych populacji w zestawianych badaniach, prowadzenie badań w innych warunkach). Ponadto, znaczna część wskazanych aktywnych komparatorów to substancje od wielu lat obecne na rynku, a więc zarejestrowane wiele lat temu (np. w latach 1980-tych lub 1990-tych), gdy praktyka prowadzenia badań klinicznych różniła się od tej, która wymagana jest obecnie. Zatem do interpretacji porównań pośrednich należy podchodzić z dużą ostrożnością.

Zgodnie z AW, przeprowadzenie porównania pośredniego retygabina vs aktywny komparator poprzez aktywne placebo możliwe było jedynie w przypadku lewetiracetamu, lakozamidu i topiramatu. Wyniki były następujące:

a) lewetiracetam: retygabina w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg i 1200 mg nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem lewetiracetamu w dobowych dawkach 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg, w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek odpowiedzi, czyli proporcja pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych, proporcja pacjentów z $\geq 75\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów padaczkowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, 2000 mg/dobę i 3000 mg/dobę ($p > 0,05$).

W przeprowadzonej analizie profilu bezpieczeństwa wykazano, że przyjmowanie retygabiny istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych (retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 1000 mg/dobę, $p = 0,005$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,04$), zawroty głowy (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,0029$), senność (retygabina 900 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,02$ oraz retygabina 1200 mg/dobę vs lewetiracetam 3000 mg/dobę, $p = 0,003$).

b) topiramatu: stosowanie topiramatu w dobowych dawkach 600 mg, 800 mg lub 1000 mg jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę oraz stosowanie topiramatu w dawce 600 mg/dobę jest istotnie bardziej skuteczne niż podawanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę ($0,01 < p < 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów osiągających co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych. Stosowanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ($p > 0,05$) odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych, dla pozostałych analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę vs topiramatu 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, retygabina 900 mg/dobę vs topiramatu 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę, retygabina 1200 mg/dobę vs topiramatu 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

Wykazano, że podawanie retygabiny nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem topiramatu ($p > 0,05$) w zakresie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją całkowitej częstości napadów padaczkowych częściowych dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek: retygabina 600 mg/dobę, 900 mg/dobę i 1200 mg/dobę vs topiramatu 200 mg/dobę, 400 mg/dobę, 600 mg/dobę, 800 mg/dobę, 1000 mg/dobę.

Analiza profilu bezpieczeństwa obu leków wykazała, że stosowanie retygabiny w dawkach 900 mg/dobę lub 1200 mg/dobę w miejsce topiramatu w dawkach 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę, istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zawrotów głowy ($p < 0,05$).

c) lakozamid: na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie retygabiny (w dobowych dawkach 600 mg, 900 mg lub 1200 mg) nie wykazuje różnic istotnych statystycznie względem lakozamidu (w dobowych dawkach 200 mg lub 400 mg) odnośnie odsetka odpowiedzi, czyli proporcji pacjentów uzyskujących co najmniej 50% lub co najmniej 75% redukcję częstości napadów padaczkowych oraz odsetka pacjentów, u których nie występują napady padaczkowe, dla wszystkich analizowanych kombinacji dawek.

Stosowanie retygabiny w dawce 900 mg/dobę zamiast lakozamidu w dawce 400 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia drżenia ($p < 0,05$), natomiast stosowanie retygabiny w dawce 600 mg/dobę zamiast lakozamidu

w dawce 200 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia zmęczenia ($p < 0,05$); należy jednak podkreślić, że różnice nie dotyczą porównania dawek sobie odpowiadających.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania retygabiny w miejsce placebo wyniósł [REDAKT] z perspektywy płatnika publicznego, [REDAKT] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz [REDAKT] z perspektywy społecznej.

Wynika stąd, że przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leków Trobalt jest [REDAKT] od aktualnego progu opłacalności **99 543 PLN** (3xPKB *per capita*) oraz [REDAKT] od jednokrotności PKB *per capita*, co sugeruje że wnioskowana technologia lekowa jest [REDAKT] w stosunku do placebo.

Z perspektywy płatnika publicznego ceny progowe leków Trobalt kształtują się następująco:

[REDAKT]

a z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne:

[REDAKT]

Natomiast dla porównania retygabiny z lakoamidem, przy założeniu ich współfinansowania ze środków publicznych w ramach odrębnej lub wspólnej grupy limitowej, stosowanie retygabiny jest [REDAKT] od stosowania lakoamidu w analizowanym wskazaniu, chyba że [REDAKT] przy uwzględnieniu dawkowania retygabiny i lakoamidu na poziomie zdefiniowanych dziennych dawek (DDD).

Analiza wrażliwości wykazała stabilność przedstawionych wyników.

Analiza ekonomiczna nie uwzględnia porównania z [REDAKT] lekami z grupy Epi-lo, które w porównaniu z proponowanym sposobem refundacji leków Trobalt są finansowane ze środków publicznych na wcześniejszym etapie terapii (II linia leczenia i następne, a nie linia III i następne).

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trobalt (retygabina) stosowanego w terapii wspomagającej dorosłych pacjentów z padaczką oporną na leczenie **po co najmniej trzech nieskutecznych próbach leczenia** (lekami refundowanymi w leczeniu padaczki z grupy 'Padaczka' oraz co najmniej jednym lekiem refundowanym w padaczce opornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'). Populację docelową, zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym precyzyjnie wskazana jest **III linia leczenia**. Jednak na cele omawianej analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów **po dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce opornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'**.

Współfinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego proponowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przy utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla Trobaltu w zakresie wskazań refundacyjnych: „Padaczka o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych w wieku 18 lat i więcej, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce

lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany (III linia leczenia)". Założono, że poszczególne warianty opakowań produktu leczniczego Trobal będą zaliczone do kategorii najwyższej dostępności dla pacjenta (odpłatność ryczałtowa za opakowanie) oraz będą zaliczone do jednej, nowo utworzonej grupy limitowej.

W obliczeniach założono, że przed refundacją retygabina nie jest stosowana przez pacjentów. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i pacjenta. Horyzont czasowy obejmujący okres od 1 października 2012 do końca 2015 roku (do czasu ustabilizowania się rynku, na podstawie modelowania przeprowadzonego przez wnioskodawcę).

Wyniki **inkrementalne dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego** kształtują się następująco dla populacji po co najmniej **jednej** nieskutecznej lub nietolerowanej próbie leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy Epi-lo

wartości inkrementalne związane z objęciem refundacją retygabiny z perspektywy **płatnika publicznego** wyglądają następująco: ████████ PLN w roku 2012, ████████ w roku 2013, ████████ w roku 2014 oraz ████████ w roku 2015. Objęcie refundacją analizowanej technologii lekowej będzie wiązało się ████████ wydatków dla płatnika publicznego. Z perspektywy **pacjenta** wydatki inkrementalne kształtują się następująco: ████████ PLN w roku 2012, ████████ w roku 2013, ████████ w roku 2014 oraz ████████ w roku 2015. Objęcie refundacją retygabiny będzie się wiązało ████████ wydatków również z perspektywy pacjenta.

Uwaga analityków AOTM: populację docelową, zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli pacjenci z napadami padaczkowymi o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany, przy czym precyzyjnie wskazano **III linię leczenia**. Jednak na cele analizy przyjęto, że lek będzie stosowany u pacjentów po **dwóch próbach leczenia lekami refundowanymi z grupy 'Padaczka' oraz po co najmniej jednej próbie leczenia lekiem refundowanym w padaczce odpornej na leczenie/z grupy 'Epi-lo'**. Sugeruje to zatem stosowanie retygabiny dopiero w **IV linii** leczenia, w przypadku objęcia jej refundacją.

Jednakże, w opinii analityków AOTM, opierając się na założeniach analizy wpływu na budżet, nie jest uzasadnione wskazywanie konkretnej linii leczenia, w której miałyby być stosowana retygabina, ze względu na brak danych co do liczby linii leczenia, jakie wcześniej mogli przejść pacjenci z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Populacja szacowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ jest populacją pacjentów stosujących leki na padaczkę lekooporną, bez podziału na konkretne linie leczenia, bez wyszczególnienia pacjentów stosujących leki Epi-lo po raz pierwszy. Nie odniesiono się również i nie przeprowadzono obliczeń dla pacjentów przyjmujących leki z grupy „Padaczka” (prawdopodobieństwa przejścia między liniami, liczba linii leczenia). **Dla tak ocenionej populacji wskazanie refundacyjne nie powinno zatem wskazywać na konkretną linię leczenia, ale na pacjentów, u których co najmniej jeden dotychczas refundowany lek stosowany w padaczce lekoopornej był nieskuteczny lub nietolerowany.**

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

████████

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono tylko dwie rekomendacje klinicznie odnośnie rozpatrywanego zagadnienia – brytyjskie rekomendacje NICE oraz opierające się na nich rekomendacje polskie. Obie wskazują na możliwość stosowania retygabiny u pacjentów z padaczką ogniskową lekooporną.

Rekomendacje polskie stwierdzają, że w sytuacji, gdy kolejna terapia nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważyć leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid.

Rekomendacje NICE stwierdzają, że retygabina jest zalecana jako alternatywna opcja leczenia wspomagającego tylko w sytuacji, gdy wcześniejsze leczenie przy zastosowaniu karbamazepiny, klobazamu, gabapentyny, lamotryginy, lewetiracetamu, okskarbazepiny, walproinianu sodu, topiramatu, nie przyniosło adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub nie było tolerowane.

W odniesieniu do rekomendacji finansowych, odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje – NICE, SMC oraz HAS – w odniesieniu do stosowania retygabiny u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i więcej z napadami o

początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, przy czym NICE wymaga, aby lek był stosowany, gdy nieskuteczne lub nietolerowane były inne wcześniejsze terapie (patrz powyżej).

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację niemieckiego IQWiG, który stwierdza, że nie ma wystarczających dowodów na dodatkowe korzyści z włączenia retygabiny do terapii pacjentów z padaczką lekooporną na podstawie dokumentacji przedstawionej przez producenta. Wskazano, że podmiot nie przeprowadził porównań retygabiny do lamotryginy i topiramatu jako potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii, przedstawił wyniki porównań do lakozamidu.

Ponadto, wyszukano stanowisko duńskiego The Institute for Rational Pharmacotherapy (IRP), który w 2011 roku wydał opinię, że efektywność Trobaltu jest porównywalna do innych nowych leków przeciwpadaczkowych zarejestrowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu padaczki lekoopornej. Jednakże, efekty uboczne terapii i przede wszystkim brak jasnej korelacji między dawką a występowaniem tych efektów sprawia, że stosowanie retygabiny jest mniej korzystne niż innych leków przeciwpadaczkowych obecnie znajdujących się na rynku. Ponadto, retygabina jest o ok. 25% droższa niż obecnie stosowane najdroższe terapie wspomagające (Vimpat) znajdujące się na liście rekomendacyjnej. Dlatego retygabina powinna być przepisywana tylko tym pacjentom, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują innych leków przeciwpadaczkowych. Trobalt w Danii jest objęty 'ogólną refundacją'.

Z kolei agencja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) umieściła Trobalt stosowany w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat lub więcej na liście leków nie spełniających kryteriów AWMSG do rekomendowania z powodu: okresu poniżej 12 miesięcy od wydania rekomendacji NICE (AWMSG 2011).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Pierzchała 2010** Pierzchała K: Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 3: 285–290
- Szczeklik 2011** Niedzielska K, Czapiński P, Padaczka w Szczeklik A.[red.] *Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011

Rekomendacje kliniczne

- Rejdak 2011** Rejdak K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna* 5/2011, ss. 6-10
- French 2004** French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004, 62: 1261.
- NICE 2012** NICE, National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, January 2012
- SIGN 2007** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A national clinical guideline. April 2003 (Review date: 2004, 2007)
- ANAES 2004** Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANAES), Federation Francaise de Neurologie (FFN) i Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE). Conference de consensus. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-resistantes. 3-4 mars 2004.

Rekomendacje finansowe

- NICE 2011** NICE, National Institute for Clinical Excellence. Retigabine as an adjunctive treatment for partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy. 4 February 2011.
- SMC 2011** SMC, Scottish Medicines Consortium. Providing advice about the status of all newly licensed medicines. Retygabine, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg film-coated tablets (Trobalt®). SMC No. 712/11.10 June 2011.
- HAS 2011** HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Retigabine. Avis. 6 juillet 2011. www.has-sante.fr, marzec 2012
- IQWiG 2012** IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. *IQWiG-Berichte – Nr. 119 Retigabine – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, 10.02.2012.*
- AWMSG 2011** All Wales Medicines Strategy Group, Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal.

Analiza kliniczna

Opracowania wtórne

- ChPL Trobalt** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_l brary/EPAR_-_Product_Information/human/001245/WC500104835.pdf
- Maguire 2011** Maguire M., Marson A.G., Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clin. Evid.* 2011; p: 1214.
- Huda 2011** Huda S., Shukralla A., Marson A.G. Retigabine add-on for refractory partial-onset seizures (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 10: 1-7
- NHSC 2009** NHSC. National Horizon Scanning Centre. Retigabine for partial onset epilepsy – refractory. April 2009.
- Craig 2011** Craig D., Rice S., Paton F, et al. Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization: A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.
- NICE 2011** NICE, National Institute for Clinical Excellence. Retigabine as an adjunctive treatment for partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy. 4 February 2011.
- EPAR** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001245/WC500104839.pdf
- Beyenburg 2010** Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7-26.
- Rheims 2011** Rheims S., Perucca E., Cucherat M. et al. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011; 52: 219-233.
- Ryvlin 2011** Ryvlin P., Cucherat M., Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-968.
- Guekht 2010** Guekht A.B., Korczyn A.D., Bondareva I.B. et al. Placebo responses in randomized trials of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 17: 64-69.

Retygabina vs aktywne placebo

- Porter 2007** Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al., 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1197-204.
- Brodie 2010** Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al. RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1817-24.
- French 2011** French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian et al. On behalf of the RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Mar 30.

Bezpieczeństwo retygabiny – dodatkowe informacje

- FDA 2010** Valeant Pharmaceuticals North America. Advisory Committee Briefing Document. Ezogabine for Partial Seizures in Epilepsy (NDA - 022345). Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. 11.08.2010.
- URPL 2011** Komunikat firmy GlaxoSmithKline uzgodniony z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Warszawa, październik 2011.

Porównania pośrednie

Okskarbazepina vs aktywne placebo

- Barcs 2000** Barcs G, Walker EB, Elger CE, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Dec;41(12):1597-607.

Tiagabina vs aktywne placebo

- Kälviäinen 1998** Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res*. 1998 Mar;30(1):31-40.

Gabapentyna vs aktywne placebo

- Yamauchi 2006** Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Aug;60(4):507-15.

- UK GSG 1990** UK Gabapentin Study Group Gabapentin in partial epilepsy.. *Lancet*. 1990 May 12;335(8698):1114-7.

Lewetiracetam vs aktywne placebo

- Cramer 2000** Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia*. 2000 Jul;41(7):868-74.
- Xiao 2009** Xiao Z, Li JM, Wang XF et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol*. 2009;61(4):233-9.
- Wu 2009** Wu XY, Hong Z, Wu X et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):398-405.
- Boon 2002** Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B et al. Dose-response effect of levetiracetam 1 000 and 2 000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 2002; 48:77-89.
- Shorvon 2000** Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Study Group. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1179-86.
- Cereghino 2000** Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):236-42.

Lamotrygina vs aktywne placebo

- Matsuo 1993** Matsuo F., Bergen D., Faught E. et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*. 1993; 43: 2284-2291.

Topiramet vs aktywne placebo

- Faught 1996** Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996; 46: 1684-1690.
- Privitera 1996** Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*. 1996; 46: 1678-1683.
- Ben-Menachem 1996** Ben-Menachem E., Henriksen O., Dam M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1996; 37: 539-543.
- Tassinari 1996** Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37: 763-768.

Wigabatryna vs aktywne placebo

- Dean 1999** Dean C., Mosier M., Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40: 74-82.
- French 1996** French J.A., Mosier M., Walker S. et al. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. *Neurology*. 1996; 46: 54-61.
- Dodril 1993** Dodrill C.B., Arnett J.L., Sommerville K.W. et al. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*. 1993; 43: 2501-2507.

Lakozamid vs aktywne placebo

- Chung 2010** Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):958-67.
- Halasz 2009** Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):443-53.
- Ben-Menachem 2007** Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1308-17.

Analiza ekonomiczna

- Bolin 2010** Bolin K, Berggren F, Forsgren L: Lacosamide as treatment of epileptic seizures – cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2010 Jun;121(6):406-12. Epub 2010 Mar 1
- Brodie 2010** Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A et al.: RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1817-24
- Craig 2011** Craig D, Rice S, Paton F, Fox D, Woolacott N: Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial onset seizures in epilepsy with and without secondary generalisation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2478.pdf>
- French 2011** French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian et al.: On behalf of the RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Mar 30. [Epub ahead of print]
- Messori 1998** Messori A, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Trippoli S, Zaccara G: Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998-Feb; 53(6):421-7
- Neligan 2011** Neligan A, Bell GS, Johnson AL., Goodridge DM, Shorvon SD, Sander AL.: The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):388-95
- Porter 2007** Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R et al.: 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1197-204
- Rakitin 2010** Rakitin A, Li k M, Oun A, Haldre S: Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]
- Rejdak 2011** Rejdak K, Stelmasiak Z. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia padaczki a sytuacja pacjentów w Polsce. *Neurologia Praktyczna* 5/2011: 6-10
- Selai 2002** Selai CE, Trimble M, Price ML: Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. Presented at ISPOR Fifth Annual European Conference, 3–5 November 2002; Rotterdam
- Valeant 2010** Valeant Pharmaceuticals North America. Advisory Committee Briefing Document. Ezogabine for Partial Seizures in Epilepsy (NDA - 022345). Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. 11.08.2010.
- Wilby 2005** Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C et al.: Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(15)

Analiza wpływu na budżet

- Beyenburg 2009** Beyenburg S., Stavem K., Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7-26.
- Majkowski 2004** Majkowski J, Korwin-Piotrowska T, Jędrzejczak J et al.: Charakterystyka napadów padaczkowych w Polsce w okresie od czerwca 2000 do maja 2001r.: rodzaje i częstość występowania. *Badania wieloośrodkowe. Epileptologia*, 2004, 12:5-25
- Majkowski 2005** Majkowski J, Kaciński M, Jędrzejczak J et al.: Leczenie farmakologiczne padaczki w Polsce w latach 2000-2001. *Analiza wieloośrodkowych prospektywnych badań 6195 chorych. Epileptologia*, 2005, 13: 11-27

14. Załączniki

Załącznik 1

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę (UCZ – Urzędowa Cena Zbytu, CHB – Cena Hurtowa Brutto, CD – Cena Detaliczna, WLF – Wysokość Limitu Finansowania, PO – Poziom Odpłatności, WDS – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy)

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Acidum valproicum	Karbagen , tabl. , 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	590999004 8809	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	24,9	26,64	33,65	33,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Acidum valproicum	Karbagen , tabl. , 300 mg	50 tabl.	590999004 8823	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	49,68	53,16	63,67	63,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Acidum valproicum	Karbagen , tabl. , 600 mg	50 tabl.	590999004 8854	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	98,28	105,16	119,67	119,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Acidum valproicum	Trileptal, tabl. , 150 mg	50 tabl.	590999082 5516	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	29,8	31,89	38,9	33,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	ryczałt	8,43
Acidum valproicum	Trileptal, tabl. , 300 mg	50 tabl.	590999082 5615	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	57,24	61,25	71,76	67,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	ryczałt	7,61
Acidum valproicum + Natrii valproas	Trileptal, tabl. , 600 mg	50 tabl.	590999082 5714	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	112,32	120,18	134,69	134,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Acidum valproicum	Trileptal,	250 ml	590999074	160.2, Leki	86,63	92,69	105,82	105,82	We wszystkich	Lekooporne	ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

+ Natrii valproas	zawiesina doustna, 60 mg/ml		7115	przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postaci farmaceutyczne					zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia		
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	590999002 3813	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	35,87	38,38	46,52	46,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		bezpłatny	0
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	590999002 3813	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	35,87	38,38	46,52	46,52	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	3,56
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 kaps.	590999024 4317	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,52	15,54	19,29	14,21	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		bezpłatny	5,08
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 kaps.	590999024 4317	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,52	15,54	19,29	14,21	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	8,28
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	590999024 4416	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,06	22,53	28,41	28,41	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		bezpłatny	0
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	590999024 4416	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,06	22,53	28,41	28,41	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	3,2
Acidum valproicum + Natrii valproas	Dipromal, tabl. powł., 200 mg	40 tabl.	590999016 7111	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o	9,94	10,64	12,94	7,58	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna		ryczałt	8,56

Padaczka lekooporna (III rzut)

				normalnym uwalnianiu						dwubiegunowa		
Acidum valproicum + Natrii valproas	Convulex , syrop, 50 ml	100 ml	590999002 3912	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	8,59	9,19	10,69	4,74		Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt 9,15
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine , syrop, 288.2 mg/5ml	150 ml	590999030 7418	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	12,84	13,74	16,18	8,19		Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt 11,19
Acidum valproicum + Natrii valproas	Orfiril 150, tabl. , 150 mg	50 tabl.	590999041 4116	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	10,29	11,01	13,19	7,1		Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt 9,29
Acidum valproicum + Natrii valproas	Orfiril 300, tabl. , 300 mg	50 tabl.	590999041 4314	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,06	15,04	18,8	14,21		Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt 7,79
Acidum valproicum + Natrii valproas	Orfiril 600, tabl. , 600 mg	50 tabl.	590999041 4512	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	23,64	25,29	31,17	28,41		Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt 5,96
Acidum valproicum + Natrii valproas	Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny , 300 mg/5ml	250 ml	590999041 4215	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,44	22,94	26,69	14,21		Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt 15,68
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani	30 tabl. (blis.)	590999069 4327	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani	12,96	13,87	17,65	14,63		Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa		bezpłatny 3,02

Padaczka lekooporna (III rzut)

	u, 200+87 mg											
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani u, 200+87 mg	30 tabl. (blis.)	590999069 4327	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani	12,96	13,87	17,65	14,63	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa		ryczałt	6,22
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani u, 333+145 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	590999069 4426	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani	17,82	19,07	24,39	24,39	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	0
Carbamazepinum	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani u, 333+145 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	590999069 4426	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani	17,82	19,07	24,39	24,39	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 100, granulaty o przedłużonym uwalniani u, 66,66+29,03 mg	30 sasz.po 303 mg	590999042 5693	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani	5,02	5,37	6,89	4,88	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	2,01
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 100, granulaty o przedłużonym uwalniani u, 66,66+29,03 mg	30 sasz.po 303 mg	590999042 5693	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani	5,02	5,37	6,89	4,88	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	5,21

	nym uwalniani u, 66,66+29,03 mg			przedłużonym uwalniani u								
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 1000, granulat o przedłużonym uwalniani u, 666,60+290,27 mg	30 sasz.po 3030 mg	590999042 5754	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	42,23	45,19	53,41	48,78	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	4,63
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 1000, granulat o przedłużonym uwalniani u, 666,60+290,27 mg	30 sasz.po 3030 mg	590999042 5754	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	42,23	45,19	53,41	48,78	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	7,83
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 250 , granulat o przedłużonym uwalniani u, 166,76+72,61 mg	30 sasz.po 758 mg	590999042 5709	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	12,56	13,44	16,8	12,2	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	4,6
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 250 , granulat o przedłużonym uwalniani u, 166,76+72,61 mg	30 sasz.po 758 mg	590999042 5709	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	12,56	13,44	16,8	12,2	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	7,8

Padaczka lekooporna (III rzut)

	2,61 mg											
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz.po 1515 mg	590999042 5730	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	21,11	22,59	27,91	24,39	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	3,52
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 500, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz.po 1515 mg	590999042 5730	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	21,11	22,59	27,91	24,39	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	6,72
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz.po 2273 mg	590999042 5747	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	31,67	33,89	40,68	36,59	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	4,09
Carbamazepinum	Depakine Chronosp here 750, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz.po 2273 mg	590999042 5747	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	31,67	33,89	40,68	36,59	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	7,29
Carbamazepinum	ValproLE K 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999061 9658	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu	9,72	10,4	14,19	14,19	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	0

Padaczka lekooporna (III rzut)

	nym uwalniani u, 0,2+0,087 g			przedłużonym uwalniani u								
Carbamazepinum	ValproLE K 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani u, 0,2+0,087 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999061 9658	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	9,72	10,4	14,19	14,19	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Carbamazepinum	ValproLE K 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani u, 0,333+0,145 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999061 9672	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	16,63	17,79	23,1	23,1	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	0
Carbamazepinum	ValproLE K 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalniani u, 0,333+0,145 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999061 9672	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	16,63	17,79	23,1	23,1	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalniani u, 500 mg	100 tabl.	590999004 2364	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalniani u	56,16	60,09	70,95	70,95	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	0
Carbamazepinum	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalniani u	100 tabl.	590999004 2364	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o	56,16	60,09	70,95	70,95	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,56

	u, 500 mg			przedłużonym uwalnianiu								
Carbamazepinum	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 tabl.	590999004 2371	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	32,4	34,67	42,89	42,89	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	0
Carbamazepinum	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 tabl.	590999004 2371	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	32,4	34,67	42,89	42,89	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	50 tabl.	590999041 4413	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	26,86	32,17	24,39	Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	7,78
Carbamazepinum	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	50 tabl.	590999041 4413	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	26,86	32,17	24,39	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	10,98
Carbamazepinum	Orfiril long 1000, minisaszki, 1000 mg	50 minisasz.	590999098 7719	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	59,08	63,22	74,08	74,08	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,56
Carbamazepinum	Orfiril long 150, kaps., 150 mg	50 kaps.	590999098 7412	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,53	13,41	16,77	12,2	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	7,77
Carbamazepinum	Orfiril long 300, kaps., 300 mg	50 kaps.	590999098 7511	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaci farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	26,86	32,17	24,39	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	10,98

Padaczka lekooporna (III rzut)

Carbamazepinum	Orfiril long 500, minisaszki, 500 mg	50 minisasz.	5909990987610	161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	35,1	37,56	44,83	40,65	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	7,38
Carbamazepinum	Sabril, granulaty do sporządzenia roztworu doustnego, 500 mg	50 sasz.	5909990832712	162.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne	120,96	129,43	144,4	144,4	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 tabl.	5909990312818	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne	221,4	236,9	255,32	255,32	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Carbamazepinum	Sabril, tabl. powł., 500 mg	100 tabl.	5909997198040	162.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - stałe postacie farmaceutyczne	203,04	217,25	235,68	235,68	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Clonazepamum	Gabitril, tabl. powł., 5 mg	50 tabl.	5909990058822	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	79,03	84,56	97,29	97,29	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Clonazepamum	Gabitril, tabl. powł., 10 mg	50 tabl.	5909990058839	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	163,57	175,02	191,75	191,75	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Ethosuximidum	Gabitril, tabl. powł., 15 mg	50 tabl.	5909990058846	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	248,35	265,73	284,58	284,58	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Epitrigine 100 Mg, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	24,84	26,58	33,24	33,24	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie	ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

										ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia		
Gabapentinum	Epitrigine 25 Mg, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999033 4742	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	6,21	6,64	9,22	8,6	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,82
Gabapentinum	Epitrigine 50 Mg, tabl. powl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999033 4759	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	13,29	17,57	17,2	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,57
Gabapentinum	Lamilept, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999003 8480	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,92	27,73	34,39	34,39	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Lamilept, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999003 8565	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	18,06	19,32	23,59	17,2	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	9,59
Gabapentinum	Lamilept, tabl. , 25	30 tabl. (3 blist.po 10	590999003	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do	8,62	9,22	11,8	8,6	Padaczka oporna	Postępowanie wspomagające u	ryczałt	6,4

	mg	szt.)	8701	stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne					na leczenie	chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia		
Gabapentinum	Lamitrin, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999034 6219	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	22,68	24,27	28,54	17,2	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	14,54
Gabapentinum	Lamitrin, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999034 6318	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,92	27,73	34,39	34,39	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Lamitrin, tabl. , 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	590999034 6325	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	52,92	56,62	66,67	66,67	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Lamitrin, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999035 4818	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,96	13,87	16,45	8,6	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u	ryczałt	11,05

				farmaceutyczne						przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia		
Gabapentinum	Plexxo 50, tabl. , 50 mg	30 tabl.	590999097 2517	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	21,6	23,11	27,39	17,2	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	13,39
Gabapentinum	Symla 100, tabl. , 100 mg	30 tabl.	590999004 5303	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,89	25,56	32,22	32,22	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Symla 25, tabl. , 25 mg	30 tabl.	590999004 5280	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	6,1	6,53	9,11	8,6	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,71
Gabapentinum	Symla 50, tabl. , 50 mg	30 tabl.	590999004 5266	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,31	13,17	17,44	17,2	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,44

Gabapentinum	Trogine, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999007 9292	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	6,21	6,64	9,22	8,6	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,82
Gabapentinum	Trogine, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999007 9339	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	13,29	17,57	17,2	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,57
Gabapentinum	Trogine , tabl. , 100 mg	30 tabl.	590999007 9438	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,89	25,56	32,22	32,22	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Gabapentinum	Trogine, tabl. , 200 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999007 9483	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	54,62	58,44	68,49	68,49	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Epitrigine 100 Mg, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 100 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999033 4940	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	24,84	26,58	32,89	31,74	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	4,35

Gabapentinum	Epitrigrine 25 Mg, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 25 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999033 4933	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	6,21	6,64	9,05	7,94	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	4,31
Gabapentinum	Epitrigrine 50 Mg, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 50 mg	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999033 4957	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	12,42	13,29	17,34	15,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	4,67
Gabapentinum	Lameptil S, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 0,025 g	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999022 4661	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	8,37	8,96	11,37	7,94	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	6,63
Gabapentinum	Lameptil S, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 0,1 g	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999022 5149	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	23,76	25,42	31,74	31,74	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Lameptil S, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej,	30 tabl. (3 blisť. po 10 szt.)	590999022 5170	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	12,96	13,87	17,91	15,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu	ryczałt	5,24

Padaczka lekooporna (III rzut)

	0.05 g									nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia		
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny /do rozgryzania i żucia , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999078 7111	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	7,41	7,93	8,44	1,59	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	8,44
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny /do rozgryzania i żucia , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999078 7210	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	16,2	17,33	19,74	7,94	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	15
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzenia zawiesiny /do rozgryzania i żucia , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	590999078 7319	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	64,8	69,34	75,65	31,74	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	47,11
Lamotriginum	Lamozor, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej, 25 mg	5 blist. po 10szt.	590999005 7382	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	9,89	10,58	14,2	13,23	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	4,17
Lamotriginum	Lamozor, tabl. do sporządzenia	5 blist. po 10szt.	590999005 7566	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	39,59	42,36	51,09	51,09	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie	ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

	ania zawiesiny doustnej, 100 mg			lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne						padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia		
Lamotriginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg	5 blist. po 10szt.	5909990057597	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	19,8	21,19	26,87	26,45	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerytami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia	ryczałt	3,62
Lamotriginum	Epiramat, tabl. powl., 25 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990017652	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	10,63	11,37	15,1	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	5,56
Lamotriginum	Epiramat, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990017669	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	18,14	19,41	25,25	25,25	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Epiramat, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990017676	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	32,26	34,52	43,47	43,47	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Epiramat, tabl. powl., 200 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990017751	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	60,45	64,68	77,63	77,63	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Epitoram, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	5909990649556	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	10,68	11,43	15,15	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	5,61
Lamotriginum	Epitoram, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990649570	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	19,7	21,08	26,92	25,48	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	4,64
Lamotriginum	Epitoram, tabl. powl.,	28 tabl.	5909990649594	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	30,46	32,59	41,54	41,54	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12	ryczałt	3,2

	100 mg			topiramát						roku życia		
Lamotryginum	Epitoram, tabl. powł., 200 mg	28 tabl.	590999064 9617	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	60,99	65,26	78,21	78,21	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Erudan, tabl. powł., 25 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	590999064 4117	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	11,56	12,37	16,09	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	6,55
Lamotryginum	Erudan, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	590999064 4148	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	20,52	21,96	27,79	25,48	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	5,51
Lamotryginum	Erudan, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	590999064 4155	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	41,47	44,37	53,31	50,97	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	5,54
Lamotryginum	Erudan, tabl. powł., 200 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	590999064 4162	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	81,65	87,37	100,32	100,32	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Etopro, tabl. powł., 200 mg	28 tabl.	590999006 1464	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	83,16	88,98	101,93	101,93	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Etopro, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	590999006 1471	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	22,68	24,27	30,1	25,48	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	7,82
Lamotryginum	Etopro, tabl. powł., 25 mg	28 tabl.	590999006 1488	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	11,34	12,13	15,85	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	6,31
Lamotryginum	Etopro, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	590999006 1495	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	44,28	47,38	56,33	50,97	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	8,56
Lamotryginum	Oritop, tabl. powł., 25 mg	1 but. po 60szt.	590999071 5084	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	16,2	17,33	23,41	23,41	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

Lamotryginum	Oritop, tabl. powl., 50 mg	1 but. po 60szt.	590999071 5145	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	30,24	32,36	41,62	41,62	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Oritop, tabl. powl., 100 mg	1 but. po 60szt.	590999071 5169	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	56,7	60,67	73,94	73,94	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Symtopiram, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	590999064 4056	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	60,45	64,68	77,63	77,63	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Symtopiram, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	590999064 4070	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	32,26	34,52	43,47	43,47	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Symtopiram, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	590999064 4094	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	18,14	19,41	25,24	25,24	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Symtopiram, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	590999064 4124	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	10,63	11,37	15,1	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	5,56
Lamotryginum	Topamax, tabl. powl., 25 mg	28 tabl. (but.)	590999075 8814	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	11,72	12,54	16,26	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	6,72
Lamotryginum	Topamax, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (but.)	590999075 8913	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	23,44	25,08	30,91	25,48	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	8,63
Lamotryginum	Topamax, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (but.)	590999075 9019	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	46,87	50,15	59,1	50,97	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	11,33
Lamotryginum	Topamax, tabl. powl., 200 mg	28 tabl. (but.)	590999075 9118	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	93,64	100,19	113,14	101,93	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	14,41
Lamotryginum	Topamax, kaps., 15	60 kaps. (poj.)	590999086 1514	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	15,67	16,77	21,13	16,38	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12	ryczałt	7,95

Padaczka lekooporna (III rzut)

	mg			topiramát						roku życia		
Levetiracetamum	Topamax, kaps., 25 mg	60 kaps. (poj.)	590999086 1613	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	26,13	27,96	34,03	27,3	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	9,93
Levetiracetamum	Topigen, tabl. powł., 25 miligram	28 tabl. (2 blisť. po 14 szt.)	590999074 3377	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	10,63	11,37	15,1	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	5,56
Levetiracetamum	Topigen, tabl. powł., 50 miligram	28 tabl. (2 blisť. po 14 szt.)	590999074 3384	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	18,14	19,41	25,24	25,24	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topigen, tabl. powł., 100 miligram	28 tabl. (2 blisť. po 14 szt.)	590999074 3391	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	32,26	34,52	43,47	43,47	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topigen, tabl. powł., 200 miligram	28 tabl. (2 blisť. po 14 szt.)	590999074 3407	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	60,45	64,68	77,63	77,63	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	TopiLEK 100, tabl. powł., 0.1 g	28 tabl. (but.)	590999074 0802	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	25,92	27,73	36,68	36,68	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	TopiLEK 200, tabl. powł., 0.2 g	28 tabl. (but.)	590999074 0819	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	51,84	55,47	68,42	68,42	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	TopiLEK 25, tabl. powł., 0.025 g	28 tabl. (but.)	590999074 0789	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	6,48	6,93	10,66	10,66	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	TopiLEK 50, tabl. powł., 0.05 g	28 tabl. (but.)	590999074 0796	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	12,96	13,87	19,7	19,7	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topimatil, tabl. powł., 25	28 tabl. (2 blisť. po 14 szt.)	590999067 6545	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	12,85	13,75	17,47	12,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	7,93

	mg			topiramat								
Levetiracetamum	Topimatil, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	590999067 6552	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	23,54	25,19	31,02	25,48	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	8,74
Levetiracetamum	Topimatil, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	590999067 6569	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	43,18	46,2	55,15	50,97	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	7,38
Levetiracetamum	Topimatil, tabl. powl., 200 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	590999067 6576	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	80,46	86,09	99,04	99,04	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 25 mg	28 tabl.	590999077 9925	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	6,43	6,88	10,6	10,6	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	590999077 9970	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	12,91	13,81	19,65	19,65	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	590999078 0068	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	25,87	27,68	36,63	36,63	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiramat Bluefish, tabl. powl., 200 mg	28 tabl.	590999078 0136	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	51,79	55,42	68,36	68,36	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 25 mg	60 tabl.	590999074 4978	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	12,96	13,87	19,94	19,94	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 50 mg	60 tabl.	590999074 4985	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	25,92	27,73	37	37	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiran, tabl.	60 tabl.	590999074	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do	51,84	55,47	68,74	68,74	Padaczka oporna	Lekooporne napady padaczkowe - do 12	ryczałt	3,2

Trobalt (retygabina)

AOTM-OT-4350-10/2012

Padaczka lekooporna (III rzut)

	powl., 100 mg		4992	stosowania doustnego - topiramát					na leczenie	roku życia		
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	590999074 5005	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	103,68	110,94	128,2	128,2	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	4,27
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	590999076 3344	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	51,84	55,47	68,74	68,74	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	590999076 3351	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	12,96	13,87	19,94	19,94	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	590999076 3368	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	25,92	27,73	37	37	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Topiran, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	590999076 3375	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	6,48	6,93	10,82	10,82	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Toramát, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blíst.po 10 szt.)	590999067 1472	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	11,88	12,71	16,6	13,65	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	6,15
Levetiracetamum	Toramát, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blíst.po 10 szt.)	590999067 1489	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	19,44	20,8	26,87	26,87	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Toramát, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blíst.po 10 szt.)	590999067 1496	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	34,56	36,98	46,25	46,25	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Toramát, tabl. , 200 mg	30 tabl. (3 blíst.po 10 szt.)	590999067 1502	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát	64,8	69,34	82,6	82,6	Padaczka oporna na leczenie	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Gabagam ma 100, kaps. twarde,	100 kaps.	590999071 4322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	23,76	25,42	29,72	16,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady	ryczałt	16,05

Padaczka lekooporna (III rzut)

	100 mg										odogniskowe - do 6 roku życia		
Levetiracetamum	Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990714452	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	70,2	75,11	83,81	50,61		Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	36,4
Levetiracetamum	Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990714605	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	86,4	92,45	102,54	67,48		Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	38,26
Levetiracetamum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990338542	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	82,3	88,06	100,75	100,75		Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909990338658	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,39	121,33	135,42	134,96		Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	5,2
Levetiracetamum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990339495	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,6	23,11	27,41	16,87		Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	13,74
Levetiracetamum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990339600	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,62	57,37	67,46	67,46		Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

Levetiracetamum	Gabapent in Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	590999033 9709	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	39,17	41,91	50,61	50,61	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Levetiracetamum	Gabatem, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	590999067 6088	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,6	23,11	27,41	16,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	13,74
Levetiracetamum	Gabatem, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	590999067 6170	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	64,8	69,34	78,03	50,61	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	30,62
Levetiracetamum	Gabatem, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	590999067 6248	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	83,16	88,98	99,07	67,48	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	34,79
Levetiracetamum	Gabatem, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	590999076 8035	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	81	86,67	99,36	99,36	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,56
Levetiracetamum	Gabatem, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	590999076 8059	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	108	115,56	129,65	129,65	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	4,74
Magnesii valproas	Neuran 100, kaps.	100 kaps.	590999065 1535	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	21,38	22,88	27,18	16,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych	ryczałt	13,51

	twarde, 100 mg			gabapentyna						na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia		
Natrii valproas	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	590999065 1566	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	39,1	41,84	50,53	50,53	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Natrii valproas	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	590999065 1603	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	52,92	56,62	66,71	66,71	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,2
Natrii valproas	Neuran 600, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	590999005 5081	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	81	86,67	99,36	99,36	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,56
Natrii valproas	Neuran 800, tabl. powl., 800 mg	100 tabl. (blis.)	590999065 1696	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,4	121,34	135,43	134,96	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	5,21
Natrii valproas	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	590999076 9216	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	42,37	45,34	49,63	16,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	35,96
Natrii valproas	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	590999076 9315	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	89,24	95,49	104,19	50,61	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku	ryczałt	56,78

Padaczka lekooporna (III rzut)

										zycia		
Natrii valproas	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	590999076 9414	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	119,88	128,27	138,36	67,48	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	74,08
Natrii valproas	Neurontin 600, tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	590999101 7422	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	147,84	158,19	170,88	101,22	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	73,22
Natrii valproas	Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	590999101 7521	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	141,5	151,41	165,49	134,96	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	35,27
Natrii valproas	Symleptic , tabl. powl., 600 mg	100 tabl.	590999067 8747	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	90,48	96,81	109,5	101,22	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	11,84
Natrii valproas	Symleptic , tabl. powl., 800 mg	100 tabl.	590999067 8792	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	126,24	135,08	149,16	134,96	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	18,94
Natrii valproas	Symleptic , kaps. twarde, 100 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	590999068 5554	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	26	27,82	32,12	16,87	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	18,45
Natrii valproas	Symleptic , kaps.	100 kaps. (10 blist.po 10	590999068	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do	63,72	68,18	76,87	50,61	Padaczka oporna	Postępowanie wspomagające w	ryczałt	29,46

Padaczka lekooporna (III rzut)

	twarde, 300 mg	szt.)	5561	stosowania doustnego - gabapentyna					na leczenie	leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia		
Natrii valproas	Sympleptic , kaps. twarde, 400 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	590999068 5660	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	97,84	104,69	114,78	67,48	Padaczka oporna na leczenie	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory; Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	50,5
Natrii valproas	Cezarius, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	590999092 8200	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	54,16	57,95	68,36	68,36	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Natrii valproas	Cezarius, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	590999092 8224	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	109,4	117,06	131,47	131,47	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Oxcarbazepinum	Cezarius, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	590999092 8231	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	164,64	176,16	193,09	193,09	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,2
Oxcarbazepinum	Cezarius, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	590999092 8248	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	219,88	235,27	253,68	253,68	Padaczka oporna na leczenie		ryczałt	3,56
Oxcarbazepinum	Keppra , tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	590999000 6649	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	191,92	205,35	222,28	208,56	Padaczka oporna na leczenie	Napady miokloniczne w padaczcze odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	16,92
Oxcarbazepinum	Keppra , tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	590999000 6670	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	396,41	424,16	445,53	417,12	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczcze odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	33,74

Padaczka lekooporna (III rzut)

Oxcarbazepinum	Keppra , tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	590999090 1111	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	59,08	63,22	73,63	69,52	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	7,31
Oxcarbazepinum	Keppra , tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	590999090 1128	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	125,14	133,9	148,31	139,04	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	12,47
Oxcarbazepinum	Keppra , tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	590999090 1210	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	125,14	133,9	148,31	139,04	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	12,47
Phenobarbitalum	Keppra , tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	590999090 1227	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	260,09	278,3	296,72	278,08	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	22,2
Phenobarbitalum	Keppra , tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	590999090 1319	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	260,07	278,27	296,68	278,08	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	22,16
Phenobarbitalum	Keppra , tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	590999090 1326	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	531,34	568,53	592,86	556,16	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	43,81
Phenytoinum	Levetirac etam Actavis, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	590999090 0695	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postace farmaceutyczne	52,9	56,6	67,01	67,01	Padaczka		ryczałt	3,2
Primidonum	Levetirac etam Actavis,	100 tabl.	590999090 0701	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego -	111,86	119,69	134,1	134,1	Padaczka		ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

	tabl. powl., 250 mg			lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne								
Tiagabinum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	590999090 0725	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	111,86	119,69	134,1	134,1	Padaczka		ryczałt	3,2
Tiagabinum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	590999090 0732	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	233,51	249,86	268,27	268,27	Padaczka		ryczałt	3,56
Tiagabinum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	590999090 0749	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	172,21	184,26	201,19	201,19	Padaczka		ryczałt	3,2
Topiramatum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	590999090 0756	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	356,1	381,03	402,4	402,4	Padaczka		ryczałt	5,33
Topiramatum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	590999090 0763	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	233,51	249,86	268,27	268,27	Padaczka		ryczałt	3,56
Topiramatum	Levetiracetam Actavis, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	590999090 0770	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	475,18	508,44	532,76	532,76	Padaczka		ryczałt	7,11
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl.,	50 tabl.	590999087 9076	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	55,24	59,11	69,52	69,52	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do	ryczałt	3,2

	250 mg										12 roku życia		
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg	100 tabl.	590999087 9106	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	116,47	124,62	139,03	139,03		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	590999087 9168	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	116,47	124,62	139,03	139,03		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	590999087 9199	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	242,67	259,66	278,08	278,08		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	3,56
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	590999087 9250	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	179,07	191,6	208,54	208,54		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	3,2
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg	100 tabl.	590999087 9281	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	369,84	395,73	417,1	417,1		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	5,33
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	590999087 9342	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	242,67	259,66	278,08	278,08		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	3,56
Topiramatum	Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	590999087 9373	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	497,03	531,82	556,15	556,15		Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	7,11

Padaczka lekooporna (III rzut)

Topiramatum	Trund, tabl. powl., 250 mg	50 tabl.	590999092 5858	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	55,57	59,46	69,88	69,52	Padaczka	ryczałt	3,56
Topiramatum	Trund, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	590999092 5872	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	111,14	118,92	133,33	133,33	Padaczka	ryczałt	3,2
Topiramatum	Trund, tabl. powl., 500 mg	100 tabl.	590999092 5889	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	222,3	237,86	256,27	256,27	Padaczka	ryczałt	3,56
Topiramatum	Trund, tabl. powl., 750 mg	50 tabl.	590999092 5926	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	166,72	178,39	195,33	195,33	Padaczka	ryczałt	3,2
Topiramatum	Trund, tabl. powl., 1000 mg	50 tabl.	590999092 5940	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	222,3	237,86	256,27	256,27	Padaczka	ryczałt	3,56
Topiramatum	Trund, tabl. powl., 1000 mg	100 tabl.	590999092 5957	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	444,58	475,7	500,02	500,02	Padaczka	ryczałt	7,11
Topiramatum	Vetira, tabl. powl., 250 mg	50 tabletek	590999093 5956	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	55,23	59,1	69,51	69,51	Padaczka	ryczałt	3,2
Topiramatum	Vetira, tabl. powl., 500 mg	50 tabletek	590999093 6052	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	110,48	118,21	132,62	132,62	Padaczka	ryczałt	3,2
Topiramatum	Vetira, tabl. powl.,	50 tabletek	590999093 6151	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie	165,67	177,27	194,2	194,2	Padaczka	ryczałt	3,2

Padaczka lekooporna (III rzut)

	750 mg			farmaceutyczne								
Topiramatum	Vetira, tabl. powl., 1000 mg	50 tabletek	590999093 6250	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	220,92	236,38	254,79	254,79	Padaczka		ryczałt	3,56
Topiramatum	Cezarius, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	590999092 8149	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	148,96	159,39	175,9	175,9	Padaczka		ryczałt	3,2
Topiramatum	Kepra, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	300 ml (but.)	590999000 6755	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	187,55	200,68	217,19	177,06	Padaczka	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia	ryczałt	43,33
Topiramatum	Trund, roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml	300 ml	590999092 5841	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	150,04	160,54	177,06	177,06	Padaczka		ryczałt	3,2
Topiramatum	Vetira, roztwór doustny, 100 mg/ml	300 ml	590999093 5901	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lewetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	150,03	160,53	177,04	177,04	Padaczka		ryczałt	3,2
Topiramatum	Luminalum, czopki, 15 mg	10 czop. (2 blist. po 5 szt.)	590999014 8813	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego	2,15	2,3	3,22	3,22	Padaczka	Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia	ryczałt	3,2
Topiramatum	Luminalum, tabl., 100 mg	10 tabl.	590999026 0614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	4,4	4,71	6,58	6,56	Padaczka	Padaczka u dzieci	ryczałt	3,22
Topiramatum	Luminalum UNIA,	10 tabl.	590999081	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do	4,38	4,69	6,56	6,56	Padaczka	Padaczka u dzieci	ryczałt	3,2

	tabl. , 100 mg		2615	stosowania doustnego - fenobarbital - postaci do podawania doustnego									
Vigabatrinum	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	590999034 1917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne	6,83	7,31	9,83	8,69	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	1,14	
Vigabatrinum	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	590999034 1917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne	6,83	7,31	9,83	8,69	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu	ryczałt	4,34	
Vigabatrinum	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	590999034 1924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne	15,76	16,86	21,73	21,73	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie		bezpłatny	0	
	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	590999034 1924	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postaci farmaceutyczne	15,76	16,86	21,73	21,73	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu	ryczałt	3,2	

