

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Lamotrygina (Lamitrin®) w monoterapii padaczki zgodnie z zakresem zarejestrowanych wskazań do stosowania

Wersja 1.00



Autorzy:



[Redacted text block]

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block]

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy:

[Redacted text block]

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

Spis treści

1.	Wstęp	7
1.1.	Cel analizy.....	7
1.2.	Zakres analizy	7
2.	Problem zdrowotny	8
2.1.	Populacja docelowa	8
2.2.	Definicja.....	8
2.3.	Epidemiologia.....	8
2.4.	Etiologia.....	9
2.5.	Historia naturalna choroby i rokowanie.....	9
2.6.	Rozpoznanie	10
2.7.	Stosowane obecnie metody leczenia.....	12
3.	Wytyczne i standardy postępowania w leczeniu padaczki.....	14
3.1.	Wyniki wyszukiwania	14
3.2.	Wytyczne polskie.....	15
3.3.	Wytyczne zagraniczne	15
4.	Rekomendacje wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania lamotryginy w monoterapii padaczki	26
4.1.	Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM).....	27
5.	Oceniana interwencja i potencjalne komparatory.....	29
5.1.	Lamotrygina.....	29
5.2.	Karbamazepina.....	30
5.3.	Walproinian.....	32
6.	Zestawienie wskazań rejestracyjnych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lamotryginy (Lamitrin®).....	36
7.	Wstępna analiza kliniczna na podstawie wyników opracowań wtórnych (monoterapia padaczki).....	43
8.	Wstępna analiza kliniczna dla lamotryginy na podstawie badań RCT.....	50
8.1.	Etapy analizy.....	50
8.2.	Kryteria włączenia doniesień naukowych	50
8.3.	Strategia wyszukiwania i przeszukane bazy informacji medycznej	51
8.4.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej	52
8.5.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....	52
8.6.	Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej	62

9.	Aktualna sytuacja na listach leków refundowanych w Polsce	63
9.1.	Źródła danych sprzedażowych i cen preparatów.....	63
9.1.1.	Sprzedaż refundowana	63
9.1.2.	Ceny i limit cenowy	63
9.2.	Lamotrygina we wskazaniu padaczka lekooporna	64
9.3.	Leki we wskazaniu padaczka	71
10.	Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów	84
10.1.	Populacja	84
10.2.	Interwencja	84
10.3.	Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	85
10.4.	Punkty końcowe	87
10.5.	Metodyka analiz	88
11.	Bibliografia.....	90
12.	Spis tabel	96

Wykaz skrótów i akronimów

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

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

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

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

1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

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

2. Problem zdrowotny

2.1. Populacja docelowa

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

2.2. Definicja

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

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

2.3. Epidemiologia

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

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa

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

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

2.4. Etiologia

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

Najczęstsze przyczyny padaczki to:

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

2.5. Historia naturalna choroby i rokowanie

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

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

2.6. Rozpoznanie

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

Rozpoznanie obejmuje:

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 3.Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [6]

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

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

2.7. Stosowane obecnie metody leczenia

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

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

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

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

- pacjent nie akceptuje ryzyka powtórnego napadu.[5]

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

Leki stosowane w farmakoterapii padaczki zostały przedstawione w Rozdziale 3.

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

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

3. Wytycznej standardy postępowania w leczeniu padaczki

3.1. Wyniki wyszukiwania

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

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

a także wykorzystano wyszukiwarkę Google.

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

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

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

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

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

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

3.2. Wytyczne polskie

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

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

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

3.3. Wytyczne zagraniczne

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

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

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

Lamotrygina w wytycznych NICE jest wymieniana jako terapia I rzutu w przypadku napadów:

- częściowych,
- uogólnionych toniczno-klonicznych (GTC),
- nieświadomości

oraz zespołów padaczkowych, takich jak:

- łagodna padaczka częściowa z iglicami w okolicy centralnoskroniowej (łagodna padaczka rolandyczna),
- zespół Panayiotopoulos'a,
- padaczka dziecięca z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut,
- idiopatyczna padaczka uogólniona (IGE),
- padaczka tylko z napadami toniczno-klonicznymi,
- młodzieńcza padaczka miokloniczna,
- dziecięca lub młodzieńcza padaczka nieświadomości albo inne zespoły napadów nieświadomości.

Ponadto wytyczne szkockie (SIGN) rekomendują lamotryginę jako terapię I rzutu w przypadku:

- zespołu Dravet'a,
- nietypowej padaczki nieświadomości,
- niesklasyfikowanej padaczki mioklonicznej.

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

Wytyczne NICE wskazują dodatkowo, że w terapii napadów nieświadomości, mioklonicznych, idiopatycznej padaczki uogólnionej z powodu możliwości zaostrzeń napadów należy unikać stosowania karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny oraz wigabatryny. Leków tych nie należy stosować również w przypadku padaczki uogólnionej toniczno-klonicznej, jeśli występują również napady nieświadomości, miokloniczne lub podejrzewa się

młodzieńczą padaczkę miokloniczną. W przypadku zespołu Dravet'a do leków tych zaliczono dodatkowo lamotryginę. W terapii napadów tonicznych lub atonicznych oraz zespołu Lennox–Gastaut'a unikać należy z kolei: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny oraz wigabatryny. W szkockich wytycznych autorzy jednakowoż wskazują, że lamotrygina może powodować nasilenie napadu u pacjentów z zespołem Dravet'a, ale również z młodzieńczą padaczką miokloniczną.

W wytycznych ILAEw oparciu o wyniki dostępnych badań klinicznych monoterapię lamotryginą uznano za prawdopodobnie efektywną u pacjentów **dorośli z napadami ogniskowymi** nowo rozpoznanymi lub wcześniej nieleczonymi. Stwierdzono, że lamotrygina charakteryzuje się podobną efektywnością co karbamazepina, fenytoina i gabapentyna, jednak z uwagi na niższą jakość dowodową odnalezionych badań klinicznych dla lamotryginy jej efektywność została określona jako niższa niż efektywność karbamazepiny i fenytoiny. Lamotrygina może być rozważana w monoterapii I rzutu w wybranych sytuacjach.

Z uwagi na niższą jakość dowodową odnalezionych badań klinicznych lamotrygina nie jest rekomendowana przez ILAE w monoterapii u **dzieci z napadami ogniskowymi** nowo rozpoznanymi lub wcześniej nieleczonymi. Aczkolwiek w odnalezionych badaniach lamotrygina charakteryzuje się zbliżoną efektywnością do karbamazepiny oraz może być efektywna w monoterapii u dzieci z napadami ogniskowymi.

Według ILAE lamotrygina jest lekiem o potwierdzonej efektywności klinicznej w monoterapii **starszych pacjentów z napadami ogniskowymi** nowo rozpoznanymi lub wcześniej nieleczonymi. Lamotrygina cechuje się wyższą efektywnością kliniczną oraz tolerancją niż karbamazepina. Lamotrygina i gabapentyna powinny być rozważane jako leczenie rzutu w monoterapii starszych pacjentów z napadami ogniskowymi nowo rozpoznanymi lub wcześniej nieleczonymi. Wyboru spośród tych dwóch leków należy dokonać indywidualnie w oparciu o specyfikę pacjenta, samego leku oraz uwarunkowania w obrębie rozwiązań systemowych danego kraju (koszt, dostępność).

W oparciu o dostępne randomizowane badania kliniczne ILAE uznała monoterapię lamotryginą za prawdopodobnie efektywną u pacjentów **dorośli z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi** nowo rozpoznanymi lub wcześniej nieleczonymi i może być ona rozważana jako jedna z opcji leczenia rzutu w określonych sytuacjach. Odnalezione badania wskazują, że lamotrygina charakteryzuje się zbliżoną efektywnością kliniczną do karbamazepiny, fenytoiny i gabapentyny. Spośród zaproponowanych opcji w terapii I rzutu (karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, topiramata i kwas walproinowy) wyboru odpowiedniej należy dokonać indywidualnie w oparciu o specyfikę pacjenta, samego leku oraz uwarunkowania w obrębie rozwiązań systemowych danego kraju (koszt, dostępność).

Nie odnaleziono doniesień naukowych lub efektywność kliniczna lamotryginy w odnalezionych badaniach klinicznych nie została potwierdzona w sposób wystarczający, aby rozważyć ten lek w monoterapii I rzutu u **dzieci z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi**.

W oparciu o dostępne randomizowane badania kliniczne ILAE uznaje monoterapię lamotryginą za prawdopodobnie efektywną u **dzieci z napadami nieświadomościowo** rozpoznanymi lub wcześniej nieleczonymi i może być ona rozważana jako jedna z opcji terapii I rzutu. Odnalezione badania wskazują, że lamotrygina jest skuteczną opcją terapeutyczną, jednak charakteryzuje się nieco dłuższym czasem do uzyskania efektów terapeutycznych niż kwas walproinowy. Spośród zaproponowanych opcji w terapii I rzutu (etosuksymid, lamotrygina, kwas walproinowy) wyboru odpowiedniej należy dokonać indywidualnie w oparciu o specyfikę pacjenta, samego leku oraz uwarunkowania w obrębie rozwiązań systemowych danego kraju (koszt, dostępność).

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

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

W wytycznych AAN wykazano, że lamotrygina jest efektywna klinicznie w mieszanej populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanymi napadami częściowymi i uogólnionymi toniczno-klonicznymi, a wybór odpowiedniej spośród zaproponowanych opcji zależy od charakterystyki danego pacjenta. Lamotrygina jako jedyna z nowych leków przeciwpadaczkowych jest również efektywna klinicznie u dzieci z nowo zdiagnozowanymi napadami nieświadomości. Lamotrygina jest skuteczniejsza niż kwas walproinowy w monoterapii pacjentów z lekoopornymi napadami częściowymi.

W wytycznych *Epileptic Society* stwierdzono, że lamotrygina jest lepiej tolerowana niż karbamazepina, jednak wpływa na ryzyko zaostrzenia napadów mioklonicznych u niektórych pacjentów. Etosuksymid wydaje się terapią najskuteczniejszą w terapii napadów nieświadomości, lecz gdy danym pacjentom towarzyszą napady uogólnione toniczno-kloniczne, lepszą opcją wydają się lamotrygina lub walproinian sodu.

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

Wytyczne	I rzut	Terapia adjuwantowa / padaczka lekooporna	Inne (kobiety w ciąży)	Podstawa rekomendacji terapeutycznej
NICE [13]	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z nowo zdiagnozowanymi napadami ogniskowymi.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z nowo zdiagnozowanymi napadami GTC, gdy VPA jest nieodpowiedni.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami nieświadomości, gdy ETO i VPA są nieodpowiednie, nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci i młodzież z łagodną padaczką częściową z iglicami w okolicy centralnoskroniowej, zespołem Panayiotopoulou i padaczką dziecięcą z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z IGE, gdy VPA jest nieodpowiedni lub źle tolerowany.</p> <p>Można rozważyć u dzieci, młodzieży i dorosłych z JME, gdy VPA jest nieodpowiedni lub źle tolerowany.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z padaczką tylko napadów uogólnionych toniczno-klonicznych.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z dziecięcą padaczką nieświadomości, młodzieńczą padaczką nieświadomości lub innymi zespołami napadów nieświadomości, gdy ETO i VPA są nieodpowiednie, nieskuteczne lub źle tolerowane.</p>	<p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami ogniskowymi w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia I rzutu.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami GTC w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia I rzutu.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami nieświadomości, gdy leczenie 2 lekami I rzutu jest nieskuteczne.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z napadami tonicznymi lub atonicznymi, gdy leczenie I rzutu VPA jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z zespołem Lennox-Gastaut'a, gdy leczenie I rzutu VPA jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci i młodzież z padaczką Rolanda, zespołem Panayiotopoulou'a i padaczką dziecięcą z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku – typ Gastaut, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z IGE, gdy leki I rzutu są nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z JME, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z padaczką tylko napadów uogólnionych toniczno-klonicznych, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p>Dzieci, młodzież i dorośli z dziecięcą padaczką nieświadomości, młodzieńczą padaczką nieświadomości lub innymi zespołami napadów nieświadomości, gdy leczenie I rzutu jest nieskuteczne.</p>	<p>Równoczesne stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych opartych na estrogenach znacząco obniża poziom LTG i przyczynia się do utraty kontroli nad napadami. Włączenie i wyłączenie doustnych środków antykoncepcyjnych wymaga dostosowania dawki LTG.</p> <p>Nie należy stosować u kobiet w ciąży z zespołem Dravet'a.</p>	<p>Wytyczne opracowano na podstawie odnalezionych przeglądów literatury, metaanaliz oraz badań RCT.</p> <p>Przeszukano następujące bazy: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, PsycINFO, Health Management Information Consortium database, British Nursing Index, Allied and Complementary Medicine Database.</p> <p>Okres przeszukania obejmował lata do 2011 roku.</p>

Wytyczne	I rzut	Terapia adjuwantowa / padaczka lekooporna	Inne (kobiety w ciąży)	Podstawa rekomendacji terapeutycznej
SIGN [11,12]	Napady częściowe i wtórnie uogólnione. Napady pierwotnie uogólnione. Idiopatyczna padaczka uogólniona (dzieci imłodzież). Zespół Lennox–Gastaut, zespół Dravet’a, atypowa padaczka nieświadomości, niesklasyfikowana padaczka miokloniczna.	Zespół Lennox–Gastaut. Napady częściowe. Idiopatyczna padaczka uogólniona. Leczenie adjuwantowe w lekoopornej padaczce ogniskowej. Leczenie adjuwantowe większości lekoopornych idiopatycznych napadów uogólnionych.	Wg aktualnych danych odsetek malformacji rozwojowych u płodów matek stosujących LTG wynosi 3% (95% CI: 1,5-5,7).	Wytyczne zostały przygotowane w oparciu o przegląd systematyczny literatury. Przeszukano następujące bazy: Medline, Embase, Healthstar, Cinahl, PsychINFO, i Cochrane Library. Przeszukanie obejmowało lata 1996-2001.
ILAE [14]	Osoby starsze z napadami ogniskowymi, dorośli z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi, dzieci z napadami nieświadomości. Alternatywnie do CBZ i PHT (leki pierwszego wyboru) u dorosłych z napadami ogniskowymi.	x	x	Wytyczne sporządzono w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych i metaanaliz (1940-2005). Pod uwagę brano przede wszystkim efektywność, jakość odnalezionych dowodów naukowych oraz ich liczbę dla ocenianych LPP.
AAN [8,9,10]	Nowo zdiagnozowana padaczka uogólniona oraz częściowa. Dzieci z napadami nieświadomości.	Jako leczenie uzupełniające (dorośli i dzieci) oraz w monoterapii (dorośli) pacjentów z lekooporną padaczką częściową. Brak wystarczających danych w przypadku padaczki uogólnionej u dzieci i dorosłych. Można stosować u pacjentów dorosłych i dzieci z padaczką atoniczną w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut’a	Należy ograniczyć dawki LTG w czasie pierwszego trymestru celem zmniejszenia ryzyka malformacji rozwojowych u płodu.	Wytyczne sporządzono w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych (1987-2002). Pod uwagę brano przede wszystkim efektywność, jakość odnalezionych dowodów naukowych oraz ich liczbę dla ocenianych LPP.
<i>Epilepsy Society</i> [15]	Dorośli i dzieci z napadami GTC, częściowymi (z lub bez wtórnego uogólnienia), nieświadomości (w tym atypowy stan padaczkowy).	Pacjenci z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi, częściowymi (z/bez wtórnego uogólnienia), toniczne lub atoniczne, nieświadomości, dzieci z zespołem Lennox–Gastaut’a.	Poziom LTG może spaść nieprzewidywalnie w przypadku przyjmowania przez kobiety środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. Podobnie stężenie LTG może spaść nieprzewidywalnie w ciąży, przez co terapia padaczki u kobiet przyjmujących LTG może być problematyczna.	x

x- brak informacji

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WTabela 7 przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji dla lamotryginy w monoterapii padaczki. Spośród wybranych instytucji tylko NICE i HAS [50] wydał rekomendacje odnośnie stosowania lamotryginy w monoterapii napadów padaczkowych (rekomendacje pozytywne). Rekomendacje NICE zostały opisane szczegółowo w rozdziale dotyczącym wytycznych postępowania w ocenianym wskazaniu (rozdział 3).

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

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

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

4.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)

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

- Rekomendacja Rady Konsultacyjnej z 2007 roku dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej - RK AOTM nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia pregabaliną padaczki lekoopornej [44];
- Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione – RK AOTM rekomenduje niefinansowanie zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu padaczki lekoopornej w ramach wykazu leków refundowanych [45];

- Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej – RK AOTM rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych [46];
- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego – RK AOTM uważa za zasadne zakwalifikowanie Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny preparatu Vimpat [47].

23 kwietnia 2012 r. odbyło się 14 posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego została przygotowana opinia w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: „Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenie u dzieci do drugiego roku życia”, „Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia” i „Lekooporne napady padaczkowe – do 12 roku życia” w zakresie leków zawierających substancje czynne lamotryginum, levetiracetamum, topiramatum – RK AOTM uważa za zasadne objęcie refundacją leków w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wg wykazu stanowiącego załącznik do pisma Ministra Zdrowia o sygn. MZ-PLS-460-13602-16/AP/12 [48].

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

5. Oceniana interwencja i potencjalne komparatory

5.1. Lamotrygina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lamitrin® (tabletki, 50 mg) [16].

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): inne leki przeciwpadaczkowe (N03AX09)

Wyniki badań farmakologicznych sugerują, iż lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych).

Wskazania do stosowania:

Padaczka:

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej:

- leczenie skojarzone lub monoterapia napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych,
- napady związane z zespołem Lennox-Gastauta. Lek jest stosowany w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastauta.

Dzieci i młodzież w wieku 2 do 12 lat:

- leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta,
- monoterapia w typowych napadach nieświadomości.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe:

Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

- zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne.

Lek nie jest wskazany w doraźnym leczeniu epizodów manii ani depresji.

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 13 lat (monoterapia):

W 1. i 2. tygodniu leczenia zalecana dawka leku wynosi 25 mg/dobę (raz na dobę), natomiast w tygodniu 3. i 4. – 50 mg/dobę (raz na dobę). Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50-100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 500 mg/dobę w celu uzyskania pożądanego efektu leczenia.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat (monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości):

W 1. i 2. tygodniu leczenia zalecana dawka leku wynosi 0,3 mg/kg masy ciała/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych), natomiast w tygodniu 3. i 4. – 0,6 mg/kg masy ciała/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 1-10 mg/kg masy ciała/dobę, chociaż u niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie większych dawek (do 15 mg/kg masy ciała/dobę w celu uzyskania pożądanego efektu leczenia (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg masy ciała/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.

Lek nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Działania niepożądane:

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: ból głowy, senność, ataksja, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty i wysypka skórna.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Lamitrin® (tabletki, 50 mg) wydano w dniu 6 lutego 1995 roku. FDA zaaprobowało lamotryginę (preparat Lamictal®, tabletki) w dniu 27 grudnia 1994 r. [17]

5.2. Karbamazepina

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amizepin® (200 mg, tabletki) [18].

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

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

Wskazania do stosowania:

Padaczka:

Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:

- a. napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe);
- b. napady uogólnione toniczno-kloniczne (grand mal);
- c. napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione).

Neuralgia nerwu trójdzielnego:

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

Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.

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

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

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku 6-12 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

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

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

Dawkę dobową należy przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Działania niepożądane:

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Karbamazepina jest obecna na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Amizepin®(tabletki, 200 mg) wydano w dniu 8 grudnia 1967 roku. FDA zaaprobowała karbamazepinę (preparat Tegretol®, tabletki) w dniu 11 marca 1968 r. [19]

5.3. Walproinian

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

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Convulex® (kaps. miękkie) [20].

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

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

Wskazania do stosowania:

W leczeniu:

- napadów uogólnionych w postaci:

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

- napadów ogniskowych:

- napadów z prostymi i złożonymi objawami,
- napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych,
- zespołu Lennox i Gastauta.

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

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

Dawkowanie w leczeniu padaczki:

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

Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta oraz indywidualnej wrażliwości na walproinian. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowa kontrola stężenia

produktu w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub nasilenia się działań niepożądanych.

Monoterapia:

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

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

Działania niepożądane:

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

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

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

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

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Walproinian jest obecny na rynku od bardzo wielu lat. Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Convulex® (kapsułki, 500 mg) wydano w dniu 8 marca 1999 roku. FDA zaaprobowało kwas walproinowy (preparat Depakene®, kapsułki 250 mg) w dniu 28 lutego 1978 r. [21]

6. Zestawienie wskazań rejestracyjnych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lamotryginy (Lamitrin®)

Zarówno lamotrygina, jak również karbamazepina i walproinian wskazane są do stosowania w monoterapii wszystkich typów napadów częściowych i uogólnionych (w przypadku lamotryginy dotyczy to populacji dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 13 lat, natomiast w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2 do 12 lat lamotrygina w monoterapii wskazana jest, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, do stosowania tylko w leczeniu typowych napadów nieświadomości). Stosowanie pozostałych leków refundowanych w Polsce we wskazaniu padaczka jest ograniczone do wybranych typów, uogólnionych lub częściowych, napadów padaczkowych (fenobarbital, etosuksymid, prymidon, klonazepam i fenytoina) (Tabela 8).

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 25, 50, 100 mg Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5, 25, 100 mg	<p><u>Padaczka</u></p> <p>Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie skojarzone lub monoterapia napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych, - napady związane z zespołem Lennox-Gastauta. Lek jest stosowany w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastauta. <p>Dzieci i młodzież w wieku 2 do 12 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta, - monoterapia w typowych napadach nieświadomości. <p><u>Zaburzenia afektywne dwubiegunowe</u></p> <p>Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne. <p>Lek nie jest wskazany w doraźnym leczeniu epizodów manii ani depresji.</p>
Leki refundowane w Polsce we wskazaniu: padaczka		
Phenobarbitalum	Luminalum, tabl., 100 mg	Leczenie uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych i napadów częściowych prostych
	Luminalum UNIA, tabl., 100 mg	Padaczka – napady częściowe i uogólnione toniczno-kloniczne
	Luminalum, czopki, 15 mg	Wskazany jako środek uspokajający
Primidonum	Mizodin, tabl., 250 mg	W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi w napadach padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych (<i>grand mal</i>), nocnych mioklonicznych, częściowych złożonych (psychomotorycznych) i częściowych prostych

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
Phenytoinum	Phenytoinum WZF, tabl., 100 mg	<p>Padaczka (napady uogólnione, napady częściowe złożone); Zapobieganie napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy; Nerwoból nerwu trójdzielnego (tylko w przypadku, gdy karbamazepina okazała się nieskuteczna lub w przypadku nadwrażliwości (nietolerancji) na karbamazepinę.</p>
Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg	Pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości
Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg	Padaczka u dorosłych i u dzieci – napady uogólnione: akinetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe)
	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg	
Carbamazepinum	Amizepin 200 mg, tabletki	<p><u>Padaczka:</u> Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe); 2. napady uogólnione toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>); 3. napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione). <p><u>Neuralgia nerwu trójdzielnego:</u> Karbamazepina wskazana jest w leczeniu bólu związanego z typową neuralgią nerwu trójdzielnego. Jest również skuteczna w neuralgii nerwu językowo-gardłowego. Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.</p> <p><u>Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu.</u></p>
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	<p>- padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych;</p> <p>- idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego;</p> <p>- idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego;</p>

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	<p>Padaczka: napady częściowe złożone lub proste, napady uogólnione toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>); mieszane postacie padaczki;</p> <p>Zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym u pacjentów hospitalizowanych;</p> <p>Nerwoból nerwu trójdzielnego;</p> <p>Samoistny nerwoból nerwu językowo-gardłowego;</p> <p>Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, szczególnie u pacjentów nie reagujących na terapię związkami litu.</p>
	Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	
	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	
Acidum valproicum	Convulex , kaps. miękkie, 500 mg	<p>W leczeniu napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości, a także w leczeniu napadów ogniskowych: napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox'a i Gastaut'a.</p> <p>Choroba afektywna dwubiegunowa: Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.</p>
	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	
	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powł., 200 mg	Różne postacie padaczki, a w szczególności: padaczka o napadach pierwotnie uogólnionych (<i>grand mal, petit mal</i>); padaczka miokloniczna; padaczka światłoczuła; inne postacie padaczki – jako lek drugiego wyboru, również jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem fenobarbitalu)
Natrii valproas	Convulex , syrop, 50 mg/ml	Leczenie pierwotnych napadów padaczkowych uogólnionych: napady kloniczne, toniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, napady miokloniczne i atoniczne oraz częściowych napadów padaczkowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione
	Depakine , syrop, 288,2 mg/5ml	<p>U dorosłych i dzieci w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi:</p> <p>- w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady kloniczne, toniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, napady miokloniczne i atoniczne;</p> <p>- w leczeniu napadów częściowych: napady częściowe, które są lub nie są wtórnie uogólnione.</p>
	Orfiril 150, tabl. , 150 mg	- uogólnione napady padaczkowe w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych;
	Orfiril 300, tabl. , 300 mg	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
	Orfiril 600, tabl. , 600 mg	<p>- napady częściowe i wtórnie uogólnione;</p> <p>- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle nietolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.</p> <p>W przypadku leku w postaci kapsułek i minisaszetek dodatkowo: leczenie skojarzone innych typów napadów np.: częściowych prostych i złożonych, napadów wtórnie uogólnionych opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi.</p>
	Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny, 300 mg/5ml	
	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	
	Orfiril long 1000, minisaszetki, 1000 mg	
	Orfiril long 500, minisaszetki, 500 mg	
	Orfiril long 300, kaps., 300 mg	
	Orfiril long 150, kaps., 150 mg	
	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg		
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	<p>- w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne i napady nieświadomości;</p> <p>- w leczeniu napadów częściowych: napady proste lub złożone, napady wtórnie uogólnione, zespół Lennox-Gastauta;</p> <p>- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle nietolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.</p>
	Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
	Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	<p>- w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne i napady mieszane;</p> <p>- w leczeniu napadów częściowych: napady proste lub złożone, napady wtórnie uogólnione, zespoły specyficzne (Westa, Lennox-Gastaut);</p> <p>- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle nietolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.</p>
	Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	
	Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 333,30+145,14mg	
	Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 500,06+217,75mg	
	Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłuż. uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	
	ValproLEK 300, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,2+0,087 g	<p>Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione: typowe i atypowe napady nieświadomości (<i>petit mal</i>); napady miokloniczne; napady toniczno-kloniczne (<i>grand mal</i>); postaci mieszane napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości, napady atoniczne.</p>
	ValproLEK 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 0,333+0,145 g	<p>Lek może być również stosowanych w innych rodzajach padaczki, niereagujących odpowiednio na inne leki przeciwdrgawkowe jak: napady padaczkowe częściowe: zarówno proste (o początku ogniskowym), jak i złożone (psychomotoryczne), napady wtórne uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.</p>

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

W Tabeli 10 przedstawiono wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w monoterapii padaczki. Do niniejszej analizy nie włączono przeglądów dotyczących wyłącznie leczenia adjuwantowego /leczenia padaczki lekoopornej, aniterapii stanów padaczkowych. W celu odnalezienia przeglądów systematycznych przeszukano bazę The Cochrane Library (użyta strategia wyszukiwania została zaprezentowana w Tabeli 9). Zastosowana strategia dała 3 197 trafień, z czego 71 prac to zakończone przeglądy systematyczne opracowane przez The Cochrane Collaboration oraz 83 to inne przeglądy systematyczne. Przeszukano także bazę Medline (przez Pubmed) w celu odnalezienia dodatkowych opracowań wtórnych dotyczących lamotryginy, stosując strategię wyszukiwania opierającą się na słowach kluczowych występujących w tytule: *epilepsy*, *lamotrigine* oraz zawężając liczbę trafień do metaanaliz, przeglądów systematycznych i prac opublikowanych w języku angielskim. Zastosowana strategia przyniosła 26 trafień. Analizy wyników przeglądów dokonano na podstawie abstraktów.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

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

Łącznie do analizy zakwalifikowano 22 przeglądy systematyczne i opracowania wtórne dotyczące leczenia padaczki różnych typów. Na podstawie ich wyników można stwierdzić, że lamotrygina jest lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy lekami 1 i 2 generacji (Connock 2006, Weijenberg 2010), chociaż niektórzy wskazują na większą tolerancję leków nowej generacji

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

Wykazano, iż lamotrygina cechuje się lepszą tolerancją niż karbamazepina (Gamble 2006). Ograniczona liczba, słabej jakości badań klinicznych wskazuje, że lamotrygina pozwala na znaczącą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu do starszych leków przeciwpadaczkowych, brak jednak spójnych, statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym odsetka pacjentów wolnych od napadów. Nie wykazano różnic pomiędzy monoterapią lamotryginą i karbamazepiną u starszych pacjentów z padaczką (Wilby 2005). W pracy Choi 2003, autorzy wskazują, że w wielu randomizowanych badaniach klinicznych z komparatorem aktywnym lub placebo wykazano skuteczność lamotryginy w terapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych. Ponadto w badaniach otwartych wykazano skuteczność lamotryginy w leczeniu uogólnionych napadów, zwłaszcza napadów nieświadomości padaczki dziecięcej i uogólnionych napadów w przypadku młodzieńczej padaczki mioklonicznej. Lamotrygina cechuje się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa (choć istnieje niewielkie ryzyko poważnej wysypki skórnej), co skutkuje dobrą współpracą pacjenta odnośnie stosowania się do zaleceń lekarskich.

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

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Przeglądy The Cochrane Collaboration				
Taylor 2003 [22]	4/599	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	PHB vs PHT (monoterapia)	Brak różnic w odniesieniu do kontroli napadów. PHB jest częściej odstawiany głównie ze względu na AE.
Tudur 2001 [23]	5/669	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	VPA vs PHT (monoterapia)	Brak różnic w odniesieniu do kontroli napadów. Brak dowodów uzasadniających wspieranie systemowe stosowania VPA w przypadku napadów uogólnionych toniczno-klonicznych oraz PHT w przypadku napadów częściowych. Nie znaleziono uzasadnienia dla stosowania VPA w przypadku napadów uogólnionych innych niż toniczno-kloniczne.
Tudur 2003 [24]	4/684	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	PHB vs CBZ (monoterapia)	CBZ cechuje się lepszą tolerancją niż PHB. Brak wiarygodnych dowodów stwierdzających istnienie różnicy w ogólnej kontroli napadów pomiędzy porównywanymi lekami, aczkolwiek wykazano pewne różnice w podgrupach w odniesieniu do czasu do pierwszego napadu, który był dłuższy dla osób z napadami częściowymi przyjmujących PHB, zaś CBZ okazała się lepsza u pacjentów z napadami uogólnionymi.
Tudur 2002 [25]	3/551	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	CBZ vs PHT (monoterapia)	Brak różnic w odniesieniu do kontroli napadów. Brak różnic również w analizie w podgrupach ze względu na typ padaczki.
Marson 2000 [26]	5/1265	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	CBZ vs VPA (monoterapia)	Brak wiarygodnych dowodów świadczących o istnieniu różnic pomiędzy CBZ i VPA w monoterapii napadów częściowych czy też uogólnionych toniczno-klonicznych. CBZ jest powszechnie stosowana w leczeniu napadów częściowych natomiast VPA jest stosowany w terapii napadów uogólnionych. Nie znaleziono dowodów na poparcie przekonania, że VPA jest lepszy od CBZ w terapii uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, chociaż stwierdzono, że VPA wypada korzystniej w terapii ludzi młodych, zaś CBZ u starszych osób, co może być spowodowane tym, że padaczka uogólniona jest bardziej powszechna w dzieciństwie i okresie dojrzewania.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Posner 2005 [27]	5/x	Napady nieświadomości u dzieci i młodzieży	ETO vs VPA vs LTG	Brak wystarczających dowodów niezbędnych do wykazania wyższości którejś z rozpatrywanych interwencji w terapii napadów nieświadomości u dzieci i młodzieży. VPA może prowadzić do nadwagi oraz może powodować wady wrodzone płodu. W jednym małym badaniu wykazano, że LTG zmniejsza ryzyko wystąpienia napadów w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono różnic w skuteczności między VPA i ETO, ale niezbędne są dalsze badania w tym zakresie.
Powell 2010 [28]	10/x	Nowo zdiagnozowana padaczka	CBZ IR vs CBZ CR	W 1 z 10 badań wykazano mniejszą częstość napadów u pacjentów przyjmujących CBZ o powolnym uwalnianiu w porównaniu do tej o szybkim uwalnianiu. CBZ o powolnym uwalnianiu zmniejsza ryzyko wystąpienia AE, jednak to wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach.
Gamble 2006 [29]	5/1384	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	LTG vs CBZ (monoterapia)	LTG cechuje się lepszą tolerancją niż CBZ, aczkolwiek CBZ wydłuża czas do pierwszego napadu oraz odsetek pacjentów wolnych od napadów. Różnice dotyczące skuteczności są nieistotne statystycznie.
Koch 2009 [30]	3/723	Napady częściowe	OXC vs CBZ (monoterapia)	Brak różnic pomiędzy ocenianymi lekami w zakresie skuteczności i AE ogółem. Ryzyko nudności i wymiotów było niższe w grupie CBZ.
Muller 2006 [31]	2/480	Napady częściowe lub uogólnione toniczno-kloniczne	OXC vs PHT (monoterapia)	OXC cechuje się wyższą skutecznością oraz tolerancją w monoterapii pacjentów z napadami częściowymi.
Xiao 2012 [32]	5/734	Padaczka	VGB vs CBZ (monoterapia)	Brak różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do tolerancji na lek oraz czasu do uzyskania 6 mies. remisji po ustabilizowaniu dawki. Mniej korzystne wyniki uzyskano w zakresie czasu do pierwszego napadu u pacjentów stosujących VGB. VGB powoduje zwiększenie ryzyka wzrostu masy ciała oraz zaburzeń pola widzenia. VGB u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką powinna być stosowana ostrożnie i raczej nie jako terapia I rzutu. Monitorowanie zaburzeń widzenia jest niezbędne.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Inne przeglądy odnalezione w bazie The Cochrane Library				
Connock 2006 [33]	x/x	Padaczka u dzieci (różne typy)	Leki nowej generacji (GBP, LTG, LEV, OXC, tiagabina, TPM i VGB).	Leki nowej generacji są równie skuteczne co leki starszej generacji, ale cechują się lepszą tolerancją. Przeprowadzone analizy nie wskazują jednoznacznie na przewagę kosztową leków nowej generacji, ale również nie stwierdzono, aby były ewidentnie nieefektywne kosztowo.
Wilby 2005 [34]	212/x	Padaczka u dorosłych (różne typy)	Leki nowej generacji (GBP, LTG, LEV, OXC, tiagabina, TPM i VGB)	Brak wystarczającej liczby dobrej jakości badań klinicznych potwierdzających korzyści ze stosowania nowych LPP nad starszymi LPP w monoterapii czy też terapii adjuwantowej, jak również potwierdzających różnice między nimi. Ograniczone, słabej jakości badania wskazują, że LTG i OXC pozwalają na znaczącą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu do starszych LPP, brak jednak spójnych statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do innych punktów końcowych, w tym odsetka pacjentów wolnych od napadów. Brak różnic pomiędzy monoterapią LTG i CBZ u starszych pacjentów. Brak spójnych i przekonujących dowodów, pozwalających wyciągać wnioski dotyczące względnego bezpieczeństwa i tolerancji nowych LPP między sobą, starszymi LPP lub placebo. Ogólnie rzecz biorąc, dane odnoszące się do skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i tolerancji nie wykazały spójnych i statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami, wyjątek stanowiło porównanie między nowymi LPP stosowanymi adjuwantowo i placebo, gdzie wykazano istotne różnice na korzyść nowszych LPP (jednak próby charakteryzowały się często krótkim okresem interwencji oraz wyniki przedstawiano w populacji mieszanej pacjentów z napadami częściowymi i uogólnionymi). Nowsze LPP stosowane w monoterapii mogą być opłacalne w leczeniu pacjentów, u których wystąpiły AE, u których terapia starszymi LPP jest nieskuteczna, lub gdy wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania starszych LPP. Analiza ekonomiczna wskazuje również, że nowsze LPP stosowane w leczeniu adjuwantowym mogą być opłacalne w porównaniu z kontynuacją leczenia obecnie stosowanego. U pacjentów z nowozdiagnozowanymi napadami częściowymi starsze LPP są prawdopodobnie bardziej efektywne kosztowo niż nowe LPP, aczkolwiek istnieje znaczna niepewność co do uzyskanych wyników.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Banach 2010 [35]	7/712	Padaczka u kobiet w ciąży	CBZ / VPA vs brak leczenia	Ekspozycja na VPA u kobiet w ciąży wiąże się ze zmniejszeniem inteligencji dzieci. Przyjmowanie CBZ w ciąży nie wpływa na zmniejszenie inteligencji mierzonej za pomocą skali FSIQ i VIQU dzieci, aczkolwiek w skali PIQ stwierdzono znacznie niższy wynik u dzieci ekspozowanych na CBZ w porównaniu z dziećmi, których matki były nieleczone.
Lo 2011 [36]	8/x	Padaczka lekooporna	LEV vs PLC	LEV jest terapią o udowodnionej skuteczności w terapii adjuwantowej pacjentów z padaczką lekooporną. W porównaniu z placebo redukuje częstość napadów. LEV nie wpływa na wzrost ryzyka SAE.
	1/x	Padaczka nowo zdiagnozowana	LEV vs PLC	Wymagana większa liczba badań.
	1/x	Profilaktyka po urazach mózgu	LEV vs PLC	Wymagana większa liczba badań.
Pal 2006 [37]	9/x	Padaczka dziecięca	PHB vs inne LPP	Odnalezione badania w większości cechują się niską jakością. Nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy PHB a innymi LPP, jednocześnie nie odnaleziono dowodów na całkowite potwierdzenie skuteczności PHB. Brak przekonujących dowodów na wzrost ryzyka behawioralnych AE przypisywanych PHB w porównaniu do innych LPP. Badania z maskowaniem nie wykazały istotnych różnic w odniesieniu do behawioralnych czy poznawczych AE pomiędzy PHB a innymi LPP w padaczce u dzieci. Z kolei w badaniach bez zaślepienia wykazano wzrost ryzyka AE.
Bang 2003 [38]	x/x	Padaczka u dzieci	OXC vs PHT	OXC w monoterapii jest równie skuteczna jak PHT u dzieci z napadami częściowymi lub uogólnionymi toniczno-klonicznymi. OXC w monoterapii jest lepiej tolerowana niż PHT.
Przeglądy i opracowania wtórne odnalezione w bazie PubMed				
Sajatovic 2007 [39]	14/x	Padaczka u osób starszych	LTG vs GBP	Odnalezione badania z grupą kontrolną wskazują, że LTG jest efektywna i dobrze tolerowana u osób starszych z padaczką.

Przegląd	Liczba badań/pacjentów	Populacja / problem zdrowotny	Interwencja	Wynik
Weijnenberg 2010 [40]	9/x	Dzieci <18 lat z padaczką	Leki 1 generacji vs leki 2 generacji (monoterapia)	Brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, aczkolwiek badania cechowały się znaczną heterogenicznością.
Choi 2003 [41]	x/x	Padaczka	LTG	W wielu RCT z komparatorem aktywnym lub placebo wykazano skuteczność LTG w terapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych. W badaniach otwartych wykazano skuteczność LTG w leczeniu uogólnionych napadów, zwłaszcza napadów nieświadomości padaczki dziecięcej i uogólnionych napadów w przypadku młodzieńczej padaczki mioklonicznej. LTG cechuje się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa, co skutkuje dobrą współpracą pacjenta odnośnie stosowania się do zaleceń lekarskich. Istnieje niewielkie ryzyko poważnej wysypki skórnej.
Culy 2000 [42]	x/x	Padaczka dziecięca	LTG	Mimo ograniczonej liczby badań klinicznych w populacji pediatrycznej LTG uznawana jest za skuteczną i ogólnie dobrze tolerowaną opcję w adjuwantowej terapii opornych napadów u dzieci, przede wszystkim u osób z zespołem Lennoxa - Gastauta. Wyniki badań bezpośrednio porównujących LTG z innymi LPP są niezbędne do określenia miejsca LTG w terapii padaczki, szczególnie w stosunku do nowych leków w leczeniu padaczki u dzieci. Należy mieć również na uwadze ryzyko poważnej wysypki u pacjentów przyjmujących LTG.
Marciani 1999 [43]	x/x	Padaczka	LTG	Dane z badań neurofizjologicznych i neuropsychologicznych potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania LTG i wspierają jej stosowanie kliniczne w monoterapii padaczki.

x – brak danych

8. Wstępna analiza kliniczna dla lamotryginy na podstawie badań RCT

8.1. Etapy analizy

Celem wstępnej analizy klinicznej była ocena dostępności badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lamotryginy w monoterapii napadów padaczkowych, zarówno u osób dorosłych, jak również u dzieci i młodzieży.

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

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

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

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

8.2. Kryteria włączenia doniesień naukowych

Populacja:

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

Interwencja:

- lamotrygina stosowana w monoterapii

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

Komparatory:

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

Punkty końcowe:

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

Metodyka badań klinicznych:

- badania randomizowane.

8.3. Strategia wyszukiwania i przeszukane bazy informacji medycznej

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

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

Tabela 11. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe
Populacja	epilepsy, epilepsies, seizure, disorder, disorders, epileptic, antiepileptic, anti-epileptic
Interwencja	lamotrigine, lamiktal, lamictal
Metodyka	randomized, randomised, controlled, trial, trials, RCT, random, random* (wyszukiwanie zawężono poprzez zastosowanie słów kluczowych odnoszących się do metodyki w bazie Medline)

8.4. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wykorzystując opracowaną wcześniej strategię wyszukiwania, odnaleziono:

- 691 publikacji w bazie MEDLINE,
- 253 publikacje w bazie The Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*).

Ostatecznie do wstępnej analizy klinicznej dla lamotryginy włączono 27 badań klinicznych.

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

W niektórych z abstraktów badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy nie opisano dokładnie populacji włączonej do badania (nie przedstawiono, czy leczenie dotyczy monoterapii, czy leczenia skojarzonego padaczki lekoopornej), dodatkowo część z opisanych prac może stanowić kolejną publikację dla jednego z innych opisanych badań naukowych, dlatego ostateczna liczba badań klinicznych uzyskana w ramach przeglądu systematycznego może różnić się od otrzymanej na podstawie wstępnego przeszukania wybranych baz informacji medycznej.

8.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzenia wstępnego wyszukiwania odnaleziono 27 randomizowanych badań klinicznych dotyczących lamotryginy w monoterapii napadów padaczkowych (Tabela 12). W ramach wstępnej analizy klinicznej nie przeprowadzono oceny wiarygodności odnalezionych badań, a wyniki wyekstrahowano z abstraktów.

Spośród 27 randomizowanych badań klinicznych:

- 9 prac dotyczyło porównania lamotryginy z karbamazepiną,
- w 1 badaniu porównywano lamotryginę z karbamazepiną i gabapentyną,
- w 1 badaniu porównywano lamotryginę z gabapentyną,
- w 1 badaniu porównywano lamotryginę z karbamazepiną i walproinianem,
- 9 prac dotyczyło porównania lamotryginy z walproinianem,

- w 1 badaniu porównywano lamotryginę z walproinianem i etosuksymidem,
- w 1 pracy porównywano leki starszej generacji z lekami nowymi (CBZ vs GBP vs LTG vs OXC vs TPM oraz VPA vs LTG vs TPM),
- natomiast w pozostałych 4 badaniach oceniano lamotryginę względem pregabaliny, fenytoiny, fenobarbitalu i topiramatu lub lewetyracetamu i fenobarbitalu.

Ogólnie w odnalezionych badaniach klinicznych uczestniczyło 8 012 pacjentów z różnym typem padaczki i napadów padaczkowych, zarówno dorośli (także osoby w wieku podeszłym), jak również dzieci i młodzież. Okres leczenia / obserwacji wahał się od 12 tygodni do średnio 4 lat (badanie SANAD). Głównym punktem końcowym wykorzystywanym do oceny skuteczności terapii była kontrola napadów padaczkowych, a także czas do wystąpienia napadów padaczkowych oraz wskaźnik retencji pacjentów. W niektórych pracach oceniano również jakość życia związaną ze zdrowiem. W większości badań klinicznych oceniano również profil bezpieczeństwa terapii.

W większości badań klinicznych porównujących lamotryginę z karbamazepiną nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami lub w abstrakcie nie podano poziomu istotności statystycznej różnic pomiędzy lekami. W niektórych pracach uzyskiwane wyniki wskazywały na lepszą skuteczność oraz wyższą tolerancję lamotryginy. W badaniu Gillham 2000 wykazano, iż lamotrygina w porównaniu z karbamazepiną jest istotnie statystycznie skuteczniejsza w odniesieniu do poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, natomiast w pracy Brodie 1999 istotnie więcej pacjentów leczonych lamotryginą pozostało wolnych od napadów padaczkowych w ciągu ostatnich 16 tygodni leczenia. Dodatkowo istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych lamotryginą, niż leczonych karbamazepiną, pozostało w badaniu do końca okresu obserwacji (Gillham 2000, Brodie 1999, Rowan 2005), a w badaniu Gilad 2007 i Rowan 2005 wykazano, iż liczba pacjentów wycofanych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych była istotnie statystycznie niższa w grupie lamotryginy w porównaniu z grupą karbamazepiny.

W badaniu Rowan 2005 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lamotryginą a gabapentyną odnośnie skuteczności, natomiast w grupie lamotryginy w porównaniu z grupą gabapentyny istotnie statystycznie mniej pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W przypadku porównania lamotryginy z walproinianem w większości badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do skuteczności. Istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych lamotryginą uzyskało natomiast poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (Sackellares 2002). W badaniu Stephen 2007 stwierdzono, iż istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy leczonej walproinianem zostało wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów leczonych lamotryginą, a w badaniu Gilliam 1998

istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych lamotryginą pozostało przy leczeniu monoterapią w porównaniu z grupą leczoną walproinianem. Dodatkowo w badaniu Morrell 2008 wykazano, że w grupie walproinianu w porównaniu z grupą lamotryginy istotnie częściej występowały hiperandrogenizm, zaburzenia czynności jajników oraz zespół policystycznych jajników, a w badaniu Biton 2003 średni przyrost masy ciała był istotnie statystycznie wyższy w grupie walproinianu niż w grupie lamotryginy.

W pracy Glauser 2010 wykazano, iż etosuksymid i walproinian charakteryzują się istotnie statystycznie wyższą skutecznością niż lamotrygina u dzieci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami nieświadomości. W dostępnych pojedynczych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy lamotryginą a pregabaliną, fenytoiną i lewetyracetamem, natomiast ocenia się, iż lamotrygina ma wyższą skuteczność niż fenobarbital.

W badaniu SANAD wykazano, że lamotrygina istotnie statystycznie wydłuża czasdo wystąpienia niepowodzenia w leczeniu w porównaniu z karbamazepiną, gabapentyną i topiramatem, nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lamotryginą a okskarbazepiną w odniesieniu do tego punktu końcowego.

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

- badania porównujące lamotryginę z karbamazepiną:
 1. Kalviainen R, Tiganan, Keranen T et al.; Open, multicenter, randomised comparison of cognitive effects of lamotrigine and slow-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed patients with epilepsy; *Epilepsia* 2002, VL: 43 Suppl 8, PG: 47; Conference proceedings: Fifth European Congress on Epileptology, Madrid, Spain. October 6-10, 2002. Abstract 044.
 2. Chapman A and Yuen AWC; Lamotrigine (Lamictal) versus carbamazepine as monotherapy in patients with epilepsy; *Epilepsia* 1994, VL: 35 Suppl 7, PG: 69; Conference proceedings: European Congress of Epileptology, Oporto, Portugal. September 6-10, 1994.
 3. Yuen AWC; Lamotrigine vs carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy; *Epilepsia* 1994, VL: 35 Suppl 8, PG: 31; Proceedings of the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, New Orleans, Louisiana. December 2-8, 1994.
- badania porównujące lamotryginę z walproinianem:
 4. Sills G, Stephen L, Butler E et al.; A randomised open-label comparison of the efficacy, tolerability, and hormonal effects of sodium valproate and lamotrigine monotherapy in newly-diagnosed epilepsy; *Epilepsia* 2006, VL: 47 Suppl 3, PG: 1; Conference proceedings: 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, Finland. 2-6 July 2006. Abstract 001.
 5. Leach JP, Brodie MJ, Sills G et al.; Randomised comparison of lamotrigine and valproate in newly diagnosed epilepsy - efficacy, tolerability, and endocrine effects; *Epilepsia* 2006, VL: 47 Suppl 4, PG: 164; Proceedings of the 2006 Annual Meeting of the American Epilepsy Society and the Canadian League Against Epilepsy (1st North American Regional Epilepsy Congress), San Diego, California. December 1-5, 2006. Abstract no 2.130.

6. Hayes FJ, Caldwell PF, Sluss PM et al.; Body weight and serum lipid levels in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine; *Epilepsia* 2005, VL: 46 Suppl 8, PG: 207; Proceedings of the Joint Annual Meeting of the American Epilepsy Society and the American Clinical Neurophysiology Society, Washington, DC. December 2-6, 2005. Abstract no 2.346.
 7. Lukic SR, Spasic MJ, Lukic NR; Comparison of valproate and lamotrigine for the treatment of newly diagnosed epilepsy: interim report; *Epilepsia* 2005, VL: 46 Suppl 6, PG: 278; Conference Proceedings: 26th International Epilepsy Congress, Paris, France. August 28th - September 1st, 2005. Abstract no: p857.
 8. Sackellares C, Vuong A, Hammer A; Lamotrigine monotherapy improves mood in adolescents with epilepsy: a randomized, double-blind comparison with valproate; *Epilepsia* 2004, VL: 45 Suppl 7, PG: 356; Proceedings of the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, New Orleans, Louisiana. December 3-7, 2004. Abstract no 2.492.
 9. Lukic S and Spasic M; Treatment of newly diagnosed epilepsy with valproate and lamotrigine; *Epilepsia* 2004, VL: 45 Suppl 3, PG: 136; Conference proceedings: 6th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria. 30 May - 3 June, 2004. Abstract p323.
 10. McCrindle S, Parker PG, Stephen LJ et al.; Randomised comparison of sodium valproate and lamotrigine in newly diagnosed epilepsy; *Epilepsia* 2003, VL: 44 Suppl 8, PG: 113; Conference Proceedings: 25th International Epilepsy Congress, Lisbon. 12-16 October 2003. Abstract no: P304.
 11. Bryant-Comstock L and Moorat A; Improvement in quality of life and severity of side effects in patients with epilepsy receiving lamotrigine or valproate; *Epilepsia* 1999, VL: 40, Suppl 7, PG: 61; Conference Proceedings: Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Orlando, Florida, December 3-8, 1999. Abstract 1.229
 - badanie porównujące lamotryginę z walproinianem i topiramatem:
 12. Nicolson A, Chaisewikul R, Chadwick DW et al.; The relationship between treatment with valproate, lamotrigine and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies, *JNS* 2001, VL: 187, NO: Suppl 1; Abstracts of the XVII World Congress Neurology. 2001 June 17-22; London; UK; 2001
 - badanie porównujące lamotryginę z okskarbazepiną:
 13. Fritz N, Elger C, Helmstaedter C; Effects of lamotrigine and oxcarbazepine on seizures, cognition, mood and health-related quality of life in patients with untreated epilepsy; *Epilepsia* 2006, VL: 47 Suppl 3, PG: 157; Conference proceedings: 7th European Congress on Epileptology, Helsinki, Finland. 2-6 July 2006. Abstract p607.
 - badania porównujące lamotryginę z lewetyracetamem:
 14. Rosenow F, Bauer S, Reif P et al.; Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy; first results of the LALIMO study - an open randomized controlled head to head phase 3B trial [abstract no: E542]; *Epilepsia* 2009, VL: 50 Suppl 4, PG: 195-6; Conference proceedings: 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21-25 September 2008
 15. Rosenow F, Bauer S, Reif P et al.; Lamotrigine versus levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy - results of the LaLiMo Study - an open randomized controlled head to head phase 3B trial including 410 patients; *Epilepsia* 2008, VL: 49 Suppl 7, PG: 106; Proceedings of the 62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, WA. 5-9 December, 2008. Abstract no 1.242
 16. Sasso E, Florindo I; Comparison of levetiracetam and lamotrigine in late-onset epilepsy; *Epilepsia* 2005, VL: 46 Suppl 6, PG: 271; Conference Proceedings: 26th International Epilepsy Congress, Paris, France. August 28th - September 1st, 2005. Abstract no: p830.
-

Tabela 12. Zestawienie odnalezionych badań RCT dla lamotryginy

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Eun 2012 [82]	Dzieci z padaczką wcześniej nieleczoną, z napadami częściowymi	84 (43/41)	LTG vs CBZ (monoterapia)	32 tyg.	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do poziomu kontroli napadów padaczkowych. Leki w podobny sposób wpływają na funkcje poznawcze. W grupie CBZ wykazano większą poprawę w zakresie zachowań eksternalizacyjnych.
Lee 2011 [83]	Pacjenci z padaczką wcześniej nieleczoną lub nowo zdiagnozowaną, z napadami częściowymi	110	LTG vs CBZ (monoterapia)	48 tyg.	W badaniu oceniano wpływ leków na funkcje poznawcze i behawioralne; wykazano pewne różnice pomiędzy lekami, część na korzyść jednego, natomiast inne na korzyść drugiego leku.
Saetre 2010 [53], Saetre 2009 [54], Saetre 2007 [55]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką w starszym wieku (≥ 65 r.ż.) – napady częściowe i/lub napady toniczno-kloniczne uogólnione	185 (93/92)	LTG vs CBZ	40 tyg.	W grupie LTG 73% pacjentów ukończyło 40 tyg. badanie, natomiast w grupie CBZ – 67% (różnica nieistotna statystycznie). LTG i CBZ wykazują podobną skuteczność, z trendem w kierunku lepszej skuteczności (brak napadów) dla CBZ, natomiast lepszej tolerancji dla LTG. Żaden z leków nie poprawiał istotnie statystycznie jakości życia związanej ze zdrowiem po 40 tyg. leczenia. Brak istotnych różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do wpływu na zapis EKG.
Gilad 2007 [66]	Pacjenci z nowo zdiagnozowanymi, objawowymi napadami padaczkowymi występującymi po udarze	64 (32/32)	LTG vs CBZ	do 12 mies.	U wyższego odsetka pacjentów leczonych LTG nie wystąpiły napady (72%) w porównaniu z grupą leczoną CBZ (44%), jednak różnica pomiędzy lekami jest nieistotna statystycznie z powodu relatywnie małej liczebności próby ($p=0,06$). Liczba pacjentów wycofanych z badania z powodu AE była istotnie niższa w grupie LTG (3%) w porównaniu z grupą CBZ (31%; $p=0,02$).
Nieto-Barrera 2001 [74]	Dzieci i dorośli (≥ 2 lata życia) z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi	618 (417/201)	LTG vs CBZ (monoterapia)	24 tyg.	Skuteczność leków mierzona brakiem napadów była podobna (65% w grupie LTG, 73% w grupie CBZ, $p=0,085$). Więcej pacjentów leczonych LTG ukończyło badanie (81%) w porównaniu z pacjentami leczonymi CBZ (77%) (przerwanie badania z powodu AE - 8% w LTG i 13% w CBZ). % pacjentów, u których wystąpiły AE - 52% w LTG i 60% w CBZ (% pacjentów, u których wystąpiły AE ocenione jako związane z leczeniem - 32% w LTG, 41% w CBZ)

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Gillham 2000 [76], Brodie 1995 [80]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia albo z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi	260 (131/129)	LTG vs CBZ (monoterapia)	48 tyg.	Leki charakteryzowały się podobną skutecznością. Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem w grupie LTG ($p=0,001$) (poprawa we wszystkich 5 podskalach po 48 tyg. leczenia). % pacjentów, którzy ukończyli badanie: LTG 65%, CBZ 51% ($p=0,018$). LTG jest lepiej tolerowana i istotnie poprawia jakość życia pacjentów w porównaniu z CBZ.
Brodie 1999 [78]	Pacjenci w starszym wieku z nowo zdiagnozowaną padaczką	150 (100/50)	LTG vs CBZ (monoterapia)	24 tyg.	% pacjentów wycofanych z badania z powodu AE: LTG - 18% vs CBZ - 42% (wysypka: LTG - 3%, CBZ - 19%; $p<0,05$) Ospałość: LTG - 12%, CBZ - 29% Brak istotnych różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do czasu do pierwszego napadu padaczkowego, ale więcej pacjentów leczonych LTG pozostało wolnych od napadów w okresie ostatnich 16 tyg. leczenia (LTG - 39%, CBZ - 21%; $p=0,027$). Ogółem, więcej pacjentów leczonych LTG kontynuowało leczenie przez cały okres trwania badania niż w grupie CBZ (LTG - 71%, CBZ - 42%; $p<0,001$).
Severi 1994 [81]	Pacjenci z padaczką z napadami częściowymi i wtórnie uogólnionymi toniczno-klonicznymi	27	LTG 100 mg vs LTG 200 mg vs CBZ (monoterapia)	48 tyg.	LTG i CBZ charakteryzują się prawie identyczną skutecznością. AE raportowano u 5/18 pacjentów (27%) w grupach LTG i u 6/9 pacjentów (67%) w grupie CBZ.
Reunanen 1996 [79]	Pacjenci z nieleczoną, nowo zdiagnozowanymi lub nawracającymi częściowymi i/lub uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi	343 (115/111/117)	LTG 100 mg vs LTG 200 mg vs CBZ (monoterapia)	24 tyg.	Skuteczność leków wydaje się podobna, chociaż wydaje się, iż wyższa dawka LTG może być skuteczniejsza (60,4% pacjentów bez napadów w porównaniu z 51,3% w grupie LTG 100 i 54,7% w grupie CBZ). Obydwa schematy LTG były dobrze tolerowane. U wyższego odsetka pacjentów w grupie CBZ raportowano AE (66%) w porównaniu z 53% w grupie LTG 100 i 58% w grupie LTG 200. Odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu AE był również wyższy w grupie CBZ.

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Rowan 2005 [68]	Pacjenci w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowaną padaczką	593	LTG vs CBZ vs GBP	12 mies.	<p>% pacjentów, którzy zakończyli badanie przed zakończeniem okresu obserwacji: LTG 44,2%, GBP 51%, CBZ 64,5% (p=0,0002) (istotne różnice: LTG vs CBZ p<0,0001; GBP vs CBZ p=0,008).</p> <p>Zakończenie badania z powodu AE: LTG 12,1%, GBP 21,6%, CBZ 31% (p=0,001) (istotne różnice: LTG vs CBZ p<0,0001; LTG vs GBP p=0,015). Kontrola napadów – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.</p> <p>LTG i GBP powinny być rozważane jako terapia I rzutu u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowaną padaczką.</p>
Brodie 2002 [72]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi z i/lub bez wtórnego uogólnienia lub pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi	291 (143/148)	LTG vs GBP (monoterapia)	32 tyg.	<p>19 pacjentów w każdej z grup przerwało badanie (mediana czasu do przerwania badania - 69 dni dla GBP i 48 dni dla LTG; p>0,05).</p> <p>Ogółem 106 pacjentów leczonych GBP i 96 pacjentów leczonych LTG ukończyło badanie. W tej grupie pacjentów brak napadów w okresie ostatnich 12 tyg. leczenia stwierdzono u 80 (75,5%) pacjentów leczonych GBP i 73 (76,0%) leczonych LTG .</p> <p>14 (8,9%) pacjentów leczonych GBP i 15 (9,9%) leczonych LTG zostało wycofanych z badania z powodu AE związanych z leczeniem.</p> <p>GBP i LTG charakteryzują się podobną skutecznością i są dobrze tolerowane.</p>
Steinhoff 2005 [69]	Młodzież i dorośli (≥12 lat) z nowo zdiagnozowaną padaczką ogniskową (LTG vs CBZ) i idiopatyczną padaczką uogólnioną (LTG vs VPA)	239 (88+33/88/30)	LTG vs CBZ vs VPA (monoterapia)	24 tyg.	<p>U 94% pacjentów leczonych CBZ i 89% leczonych LTG nie wystąpiły napady padaczkowe podczas 17. i 24. tyg. leczenia (p>0,05).</p> <p>% pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub braku skuteczności - 19% CBZ vs 9% LTG (p>0,05).</p> <p>U 61% pacjentów leczonych LTG i 84% leczonych VPA nie wystąpiły napady padaczkowe podczas 17. i 24. tyg. leczenia (p>0,05).</p> <p>% pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub braku skuteczności - 12% LTG vs 3% VPA (p>0,05).</p> <p>Efektywność kliniczna LTG jest podobna do efektywności klinicznej standardowych leków stosowanych w leczeniu w I rzucie.</p>

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Nejad 2009 [58]	Dzieci i dorośli z różnego typu uogólnioną padaczką charakteryzującą się napadami mioklonicznymi (młodzieńcza padaczka mioklonalna – 100%; napady toniczno-kloniczne - 93,5%; miokloniczne napady nieświadomości - 11%)	46	LTG vs VPA	28 tyg.	<p>Oba leki istotnie statystycznie zmniejszają częstość napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych (brak istotnych różnic pomiędzy lekami w tym zakresie).</p> <p>Oba leki istotnie statystycznie zmniejszają również częstość napadów nieświadomości i brak istotnych różnic pomiędzy nimi w tym zakresie.</p> <p>LTG stanowi alternatywę dla pacjentów, u których wystąpiły AE lub brak wystarczającej kontroli napadów przy stosowaniu VPA.</p>
Kwan 2009 [59]	Dorośli z nieleczoną padaczką	81 (37/44)	LTG vs VPA (monoterapia)	12 mies.	<p>Brak różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do wpływu na poziom insuliny we krwi dla obu płci oraz poziom wybranych hormonów u kobiet.</p> <p>VPA zaburza poziom wybranych hormonów u mężczyzn.</p>
Stephen 2007 [67]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną padaczką	225 (114/111)	LTG vs VPA (monoterapia)	12 mies.	<p>Wskaźnik braku napadów po 12 mies. był taki sam w grupie LTG, jak również VPA i wynosił 47%.</p> <p>Więcej pacjentów z grupy VPA zostało wycofanych z badania z powodu AE (26 VPA vs 15 LTG; $p=0,046$).</p> <p>8 pacjentów (wszyscy z grupy VPA) wypadło z badania w okresie pierwszych 6 mies. z powodu wzrostu masy ciała.</p> <p>Nie stwierdzono zmian w poziomie wybranych do oceny hormonów w żadnej z grup.</p>
Morrell 2008 [60]	Kobiety z padaczką	447 (222/225)	LTG vs VPA	12 mies.	<p>W grupie VPA w porównaniu z grupą LTG istotnie częściej występowały: hiperandrogenizm, zaburzenia czynności jajników i zespół policystycznych jajników</p>
Biton 2003 [70], Biton 2001 [71]	Młodzież i dorośli (≥ 12 lat) z nowo zdiagnozowaną lub zdiagnozowaną wcześniej padaczką z napadami częściowymi lub uogólnionymi	133 (65/68)	LTG vs VPA	32 tyg.	<p>Masa ciała pozostała stała w grupie LTG, natomiast w grupie VPA obserwowano istotny wzrost masy ciała.</p> <p>Po 32 tyg. leczenia średni przyrost masy ciała był istotnie statystycznie wyższy w grupie VPA (12,8 +/- 9,3 lb) niż w grupie LTG (1,3 +/- 11,9 lb).</p> <p>% pacjentów wolnych od napadów padaczkowych był podobny: LTG - 29% i VPA - 26%.</p> <p>Częstość występowania AE ogółem była również podobna, chociaż zauważono trend na korzyść LTG.</p> <p>Podgrupa młodzieży z nowo zdiagnozowaną padaczką - zmiana masy ciała i zmiana poziomu wskaźnika BMI była istotnie wyższa w grupie VPA w porównaniu z LTG ($p < 0,05$).</p>

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Sackellares 2002 [73]	Pacjenci z padaczką	brak danych	LTG vs VPA (monoterapia)	8 mies.	Istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych LTG w porównaniu z VPA uzyskało poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem mierzoną za pomocą podskali: percepcja zdrowia, energia/zmęczenie i społeczna izolacja kwestionariusza Quality of Life in Epilepsy-89 (QOLIE-89) ($p < 0,05$). Wykazano również istotną poprawę nastroju w grupie leczonej LTG.
Edwards 2001 [75]	Pacjenci z padaczką	brak danych	LTG vs VPA (monoterapia)	brak danych	U pacjentów leczonych LTG obserwowano szybciej poprawę nastroju i poprawa ta była większa w porównaniu z pacjentami leczonymi VPA.
Coppola 2004 [65]	Dzieci i młodzież z nowo zdiagnozowanymi typowymi napadami nieświadomości	38 (19/19)	LTG vs VPA (monoterapia)	do 12 mies.	Po 1 mies. leczenia: brak napadów stwierdzono u 10 (52,6%) z 19 dzieci leczonych VPA i u 1 (5,3%) z 19 leczonych LTG ($p = 0,004$). Po 3 mies. leczenia: brak napadów stwierdzono u 12 (63,1%) dzieci leczonych VPA i u 7 (36,8%) dzieci leczonych LTG ($p = 0,19$). Po 12 mies. leczenia: brak napadów stwierdzono u 13 dzieci leczonych VPA i u 10 dzieci leczonych LTG ($p = 0,51$). AE były najczęściej łagodne i przejściowe, odnotowano je u 2 (10,6%) dzieci leczonych VPA i u 6 (31,8%) dzieci leczonych LTG. Oba leki są skuteczne, ale działanie VPA wydaje się szybsze.
Gilliam 1998 [84]	Dorośli z padaczką z napadami częściowymi	156	LTG vs VPA (monoterapia)	12 tyg.	Po 8 tyg., w okresie których pacjenci kontynuowali swoje wcześniejsze leczenie przeciwpadaczkowe (CBZ lub PHT), chorzy zostali zrandomizowani do jednej z grup: LTG i VPA. Stosowanie CBZ i PHT zostało przerwane w okresie 4 kolejnych tygodni i pacjenci rozpoczęli 12 tyg. monoterapii badanymi lekami. Istotnie więcej pacjentów leczonych LTG pozostało przy stosowaniu badanej monoterapii w porównaniu z VPA (56% vs 20%; $p < 0,001$). Czas do spełnienia kryteriów wycofania z badania był również istotnie dłuższy dla LTG w porównaniu z VPA (mediana=168 dni vs 57 dni; $p = 0,001$). U 4 pacjentów leczonych LTG i 5 leczonych VPA odnotowano SAE. LTG jest skuteczna i dobrze tolerowana w monoterapii u dorosłych z napadami częściowymi.
Glaser 2010 [56]	Dzieci z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami nieświadomości	453 (149/156/148)	LTG vs ETO vs VPA	16 tyg.	ETO i VPA są istotnie statystycznie skuteczniejsze niż LTG (odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia w leczeniu) ($p = 0,001$ dla obu porównań). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do częstości przerwania leczenia z powodu AE.

Badanie	Populacja	N*	Porównanie	Okres leczenia / obserwacji	Najważniejsze wyniki / wnioski
Kwan 2011 [51]	Dorośli z nowo zdiagnozowaną padaczką z napadami częściowymi	660 (330/330)	LTG vs PGB (monoterapia)	4 tyg. (dostosowywane dawki) + 52 tyg.	Brak napadów przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy w czasie fazy oceny skuteczności: 68% vs 52%. Częstość występowania AE ogółem była zbliżona. Zawroty głowy, senność, zmęczenie i wzrost masy ciała występowały częściej w grupie PGB.
Steiner 1999 [77]	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną nieleczoną padaczką z napadami częściowymi albo wtórnie lub pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi	181 (86/95)	LTG vs PHT (monoterapia)	do 48 tyg.	LTG i PHT charakteryzują się podobną skutecznością. LTG jest lepiej tolerowana, częściej wywołuje wysypkę, ale rzadziej działania niepożądane ze strony centralnego systemu nerwowego.
Sivkova 2011 [52] (język rosyjski)	Dzieci i młodzież z padaczką objawową (lub prawdopodobnie objawową) z napadami częściowymi	96 (31/34/31)	LTG vs PHB vs TPM	brak danych	Leki nowej generacji (LTG, TPM) mają wyższą skuteczność niż PHB.
Cumbo 2010 [57]	Pacjenci z napadami padaczkowymi i chorobą Alzheimer'a	95 (29/38/28)	LTG vs LEV vs PHB	4 tyg. (dostosowywane dawki) + 12 mies.	Brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych leków. Mniej AE w grupie LEV w porównaniu z LTG i PHB. LEV wpływa na poprawę funkcji poznawczych, natomiast LTG wpływa na poprawę nastroju.
Marson 2007 [61], Marson 2007 [62], Marson 2007 [63], Bonnett 2012 [64] (SANAD)	Pacjenci z napadami padaczkowymi (A: 88% - objawowa lub kryptogenna padaczka z napadami częściowymi, 10% - padaczka niesklasyfikowana; B: 63% - idiopatyczna padaczka uogólniona, 25% - padaczka niesklasyfikowana)	A: 1721 B: 716	A: CBZ vs GBP vs LTG vs OXC vs TPM B: VPA vs LTG vs TPM	do 4 lat	A: LTG wydłuża czas do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu porównaniu do CBZ, GBP i TPM, nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy LTG a OXC. CBZ w porównaniu do GBP wydłuża czas do 12 mies. remisji, nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy CBZ a LTG, TPM i OXC. Wnioski: LTG jest skuteczniejsza od obecnego standardowego leczenia (CBZ) w odniesieniu do czasu do wystąpienia niepowodzenia w leczeniu i dlatego może stanowić alternatywę dla CBZ u pacjentów z napadami częściowymi. B: U pacjentów z idiopatyczną padaczką uogólnioną lub padaczką trudną do sklasyfikowania VPA pozostaje najbardziej skutecznym lekiem, chociaż TPM może stanowić alternatywę u niektórych pacjentów ze względu na koszt. Trzy nowe leki wprowadzono do leczenia padaczki (LEV, ZNS i PGB), dlatego należy ocenić również je w tym wskazaniu.

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

8.6. Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej

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

9. Aktualna sytuacja na listach leków refundowanych w Polsce

9.1. Źródła danych sprzedażowych i cen preparatów

9.1.1. Sprzedaż refundowana

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

Tabela 13. Źródła danych sprzedażowych

Cel analizy	Źródło
Sprzedaż refundowana: Wielkość i wartość sprzedaży Kwota refundacji Kwota odpłatności	Dane NFZ: <ul style="list-style-type: none">• Uchwała Nr 6/2011/II [85],• Uchwała Nr 18/2011/II[86],• Uchwała Nr 25/2011/II [87],• Uchwała Nr 5/2012/II [88],• Komunikat DGL z 13 kwietnia 2012 [89],• Komunikat DGL z 15 maja 2012 [90].

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

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

9.1.2. Ceny i limit cenowy

Ceny analizowanych preparatów wykorzystane w analizie zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [91] oraz załącznika do tego obwieszczenia (Załącznik: „Podstawy limitu”).

Tabela 14. Źródła cen preparatów i limitów cenowych

Cel analizy	Źródło
Ceny preparatów	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [91]
Limit cenowy	Załącznik „Podstawy limitów” (dla obwieszczenia MZ opisanego powyżej)

9.2. Lamotrygina we wskazaniu padaczka lekooporna

W roku 2011 sprzedano ponad 29,4 mln DDD preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Sprzedaż DDD w roku 2011 preparatów lamotryginy bez względu na postać (stałe i płynne) wynosiła około 7,4 mln DDD, co stanowiło 25% sprzedaży DDD. Dla preparatów w postaci stałej i płynnej wartości te wynosiły odpowiednio ponad 7,2 mln DDD (24,68%) oraz 0,097 tys. DDD (0,33%).

W roku 2011 płatnik publiczny wydał 176,5 mln zł na refundację preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Do tych kwot należy jednak podchodzić ostrożnie, z uwagi na duży wzrost sprzedaży preparatów w grudniu 2011 r. w związku z wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [92] i zakupami dokonywanymi „na zapas” przez świadczeniobiorców. Pierwsze miesiące 2012 roku wskazują, że rynek wraca „do normy”, ale zapewne będzie to widoczne najwcześniej po publikacji danych za marzec i kwiecień 2012 roku. Refundacja w roku 2011 preparatów lamotryginy bez względu na postać (stałe i płynne) wynosiła ponad 19,3 mln zł, co stanowiło około 10,9% całej kwoty na refundację preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Dla preparatów w postaci stałej i płynnej wartości te wynosiły odpowiednio ponad 18,9 mln zł (10,7%) oraz 0,4 mln zł (0,23%).

W roku 2011 świadczeniobiorcy ponieśli wydatki na kwotę około 11,9 mln zł na zakup preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Odpłatność świadczeniobiorców w roku 2011 preparatów lamotryginy bez względu na postać (stałe i płynne) wynosiła ponad 6,6 mln zł, co stanowiło 55,8% całej kwoty na refundację preparatów ze wskazaniem do leczenia padaczki lekoopornej. Dla preparatów w postaci stałej i płynnej wartości te wynosiły odpowiednio ponad 6,3 mln zł (53,33%) oraz 0,3 mln zł (2,49%).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [91] lamotrygina we wskazaniu padaczka

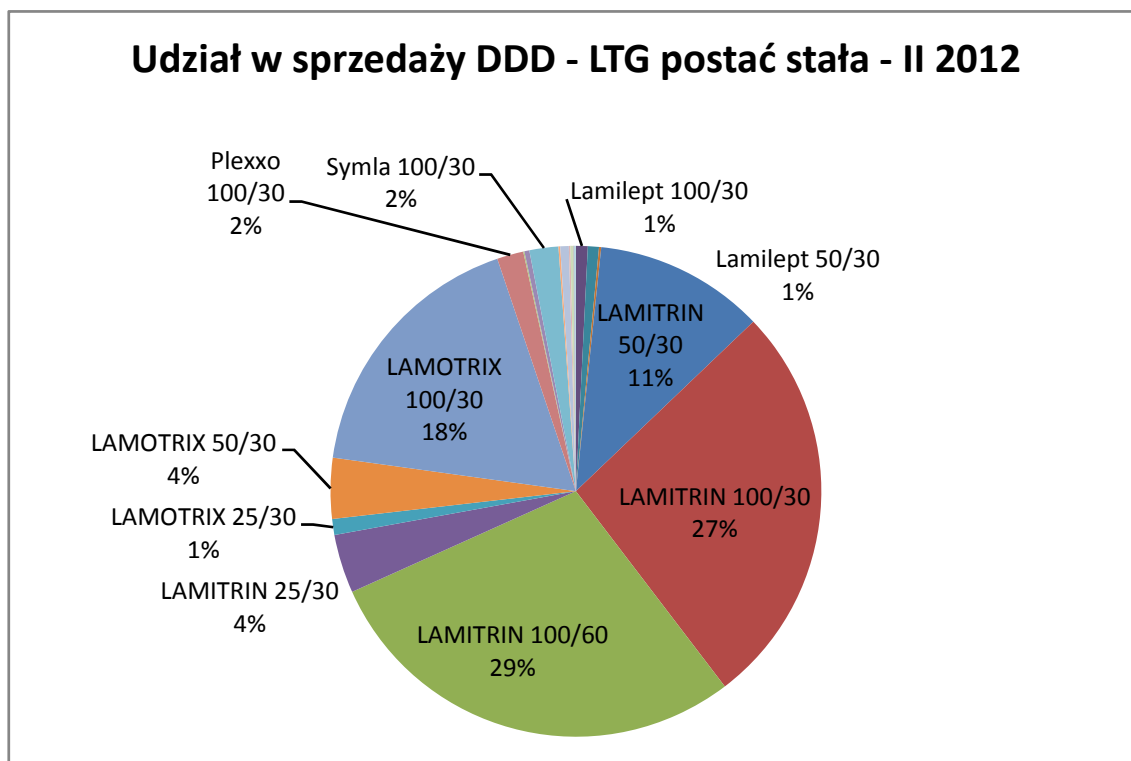
lekooporna refundowana jest w dwóch grupach limitowych do stosowania doustnego w zależności od postaci farmaceutycznej preparatu:

- 163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne – 7 preparatów o różnej dawce i zawartości opakowania,
- 163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne – 4 preparaty o różnej dawce i zawartości opakowania.

Postać stała

Podstawą limitu w grupie preparatów o stałej postaci jest preparat Lamitrin 100 mg (30 tabl.) z urzędową ceną zbytu w wysokości 25,92 zł i udziałem w sprzedanych DDD w lutym 2012 r. w tej grupie limitowej na poziomie 26,77% (w roku 2011 udział ten wynosił 26,58%, a w okresie styczeń 2011 – luty 2012 wynosił 27,1%). Wraz z preparatem Lamitrin 100/60 (w lutym 2012 udział w sprzedaży DDD wynosił 28,65%) stanowiły ponad 55% udziału w rynku DDD. Kolejne miejsce zajmował preparat Lamotrix 100/30 z 17,6% udziałem w rynku (ogółem ponad 70% całości sprzedaży DDD należała do preparatów Lamitrin). Na refundację w lutym 2012 roku płatnik wydał 1,4 mln zł (od początku roku ponad 2,47 mln zł). Brak odpowiednich danych uniemożliwia oszacowanie wydatków poniesionych przez świadczeniobiorców.

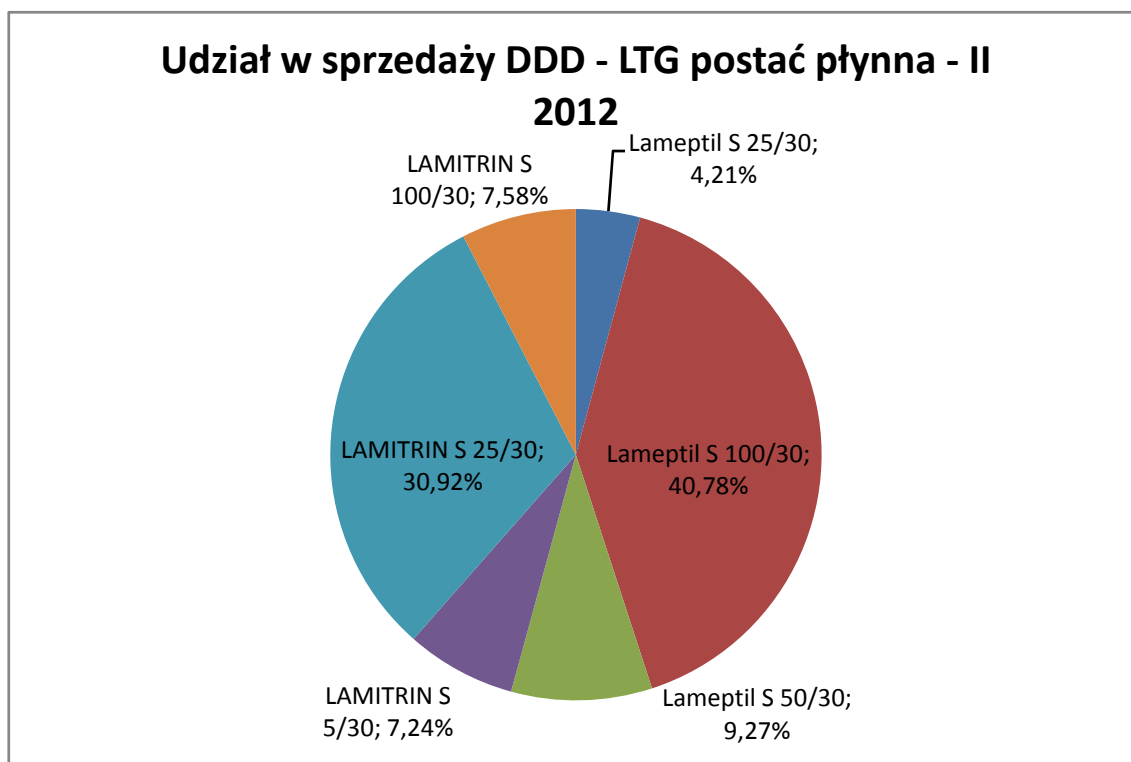
Rysunek 1. Udział w sprzedaży DDD w grupie limitowej lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne (luty 2012 r.)



Postać płynna

Podstawą limitu w grupie preparatów o płynnej postaci jest preparat Lameptil S 100 mg (30 tabl.) z urzędową ceną zbytu w wysokości 23,76 zł i udziałem w sprzedanych DDD w lutym 2012 r. w tej grupie limitowej na poziomie 40,78% (w roku 2011 udział ten wynosił 4,89%, a w okresie styczeń 2011 – luty 2012 r. wynosił 48,29%). Prawie 31% udział w rynku w lutym 2012 roku miał Lamitrin S 25 mg (30 tabl.) (ogółem blisko 55% całości sprzedaży DDD należała do preparatów Lameptil S, natomiast pozostała część sprzedaży do preparatów Lamitrin S). Na refundację w lutym 2012 roku płaconik wydał 14 tys. zł (od początku roku ponad 24 tys. zł). Brak odpowiednich danych uniemożliwia oszacowanie wydatków poniesionych przez świadczeniobiorców.

Rysunek 2. Udział w sprzedaży DDD w grupie limitowej lamotrygina – płynne postacie farmaceutyczne (luty 2012 r.)



Obecnie w grupie lamotryginy o stałej postaci farmaceutycznej refundowanych jest 7 preparatów o różnej dawce: Epitrigine, Lamilept, Lamitrin, Lamotrix, Plexxo, Symla i Trogine. Podstawą limitu w tej grupie jest Lamitrin 100 mg (30 tabl.) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 2,77 zł (refundacja 3,12 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,32 zł). W grupie lamotryginy o płynnej postaci farmaceutycznej refundowane są 4 preparaty o różnej dawce: Epitrigine (do sporządzania zawiesiny), Lameptil S, Lamitrin S oraz Lamozor. Podstawą limitu w tej grupie jest Lamiptil S 100 mg (30 tabl.) z ceną hurtową za DDD wynoszącą 2,54 zł (refundacja 2,85 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,32 zł).

W tabelach poniżej (Tabela 15, Tabela 16) zestawiono dane odnośnie cen, refundacji i dopłat w tej grupie limitowej.

Tabela 15. Lamotrygina – grupa limitowa 163.1 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
EPITRIGINE 100/30	10	24,84	26,58	33,24	33,24	30,04	3,20	2,66	3,00	0,32
EPITRIGINE 25/30	2,5	6,21	6,64	9,22	8,60	5,40	3,82	2,66	2,16	1,53
EPITRIGINE 50/30	5	12,42	13,29	17,57	17,20	14,00	3,57	2,66	2,80	0,71
Lamilept 100/30	10	25,92	27,73	34,39	34,39	31,19	3,20	2,77	3,12	0,32
Lamilept 50/30	5	18,06	19,32	23,59	17,20	14,00	9,59	3,86	2,80	1,92
Lamilept 25/30	2,5	8,62	9,22	11,80	8,60	5,40	6,40	3,69	2,16	2,56
LAMITRIN 50/30	5	22,68	24,27	28,54	17,20	14,00	14,54	4,85	2,80	2,91
LAMITRIN 100/30	10	25,92	27,73	34,39	34,39	31,19	3,20	2,77	3,12	0,32
LAMITRIN 100/60	20	52,92	56,62	66,67	66,67	63,47	3,20	2,83	3,17	0,16
LAMITRIN 25/30	2,5	12,96	13,87	16,45	8,60	5,40	11,05	5,55	2,16	4,42
LAMOTRIX 25/30	2,5	8,59	9,19	11,77	8,60	5,40	6,37	3,68	2,16	2,55
LAMOTRIX 50/30	5	17,98	19,24	23,50	17,14	13,94	9,56	3,85	2,79	1,91
LAMOTRIX 100/30	10	25,92	27,73	34,39	34,39	31,19	3,20	2,77	3,12	0,32
Plexxo 100/30	10	29,75	31,83	38,49	34,39	31,19	7,30	3,18	3,12	0,73
Plexxo 25/30	2,5	17,28	18,49	21,07	8,60	5,40	15,67	7,40	2,16	6,27

Plexxo 50/30	5	21,6	23,11	27,39	17,2	14,00	13,39	4,62	2,80	2,68
Sympla 100/30	10	23,89	25,56	32,22	32,22	29,02	3,20	2,56	2,90	0,32
Sympla 25/30	2,5	8,64	9,24	11,82	8,60	5,40	6,42	3,70	2,16	2,57
Sympla 50/30	5	18,04	19,30	23,57	17,20	14,00	9,57	3,86	2,80	1,91
Trogine 25/30	2,5	6,21	6,64	9,22	8,60	5,40	3,82	2,66	2,16	1,53
Trogine 50/30	5	12,42	13,29	17,57	17,20	14,00	3,57	2,66	2,80	0,71
Trogine 100/30	10	23,89	25,56	32,22	32,22	29,02	3,20	2,56	2,90	0,32
Trogine 200/30	20	54,62	58,44	68,49	68,49	65,29	3,20	2,92	3,26	0,16

Tabela 16. Lamotrygina – grupa limitowa 163.2 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
EPITRIGINE 100/30 (do sp. zaw.)	10	24,84	26,58	32,89	31,74	28,54	4,35	2,66	2,85	0,44
EPITRIGINE 25/30 (do sp. zaw.)	2,5	6,21	6,64	9,05	7,94	4,74	4,31	2,66	1,90	1,72
EPITRIGINE 50/30 (do sp. zaw.)	5	12,42	13,29	17,34	15,87	12,67	4,67	2,66	2,53	0,93
Lameptil S 25/30 (do sp. zaw.)	2,5	8,37	8,96	11,37	7,94	4,74	6,63	3,58	1,90	2,65
Lameptil S 100/30 (do sp. zaw.)	10	23,76	25,42	31,74	31,74	28,54	3,20	2,54	2,85	0,32
Lameptil S 50/30 (do sp. zaw.)	5	12,96	13,87	17,91	15,87	12,67	5,24	2,77	2,53	1,05

LAMITRIN S 5/30 (do sp. zaw., rozgryz, żucia)	0,5	7,41	7,93	8,44	1,59	0,00	8,44	15,86	0,00	16,88
LAMITRIN S 25//30 (do sp. zaw., rozgryz, żucia)	2,5	16,20	17,33	19,74	7,94	4,74	15,00	6,93	1,90	6,00
LAMITRIN S 100//30 (do sp. zaw., rozgryz, żucia)	10	64,80	69,34	75,65	31,74	28,54	47,11	6,93	2,85	4,71
Lamozor 25/50 (do sp. zaw.)	4,17	14,04	15,02	18,64	13,23	10,03	8,61	3,61	2,41	2,07
Lamozor 100/50 (do sp. zaw.)	16,67	43,20	46,22	54,96	52,90	49,70	5,26	2,77	2,98	0,32
Lamozor 50/50 (do sp. zaw.)	8,33	30,24	32,36	38,04	26,45	23,25	14,79	3,88	2,79	1,77

9.3. Leki we wskazaniu padaczka

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [91] preparaty stosowane we wskazaniu padaczka refundowanymi w ramach dziesięciu grup limitowych:

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

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

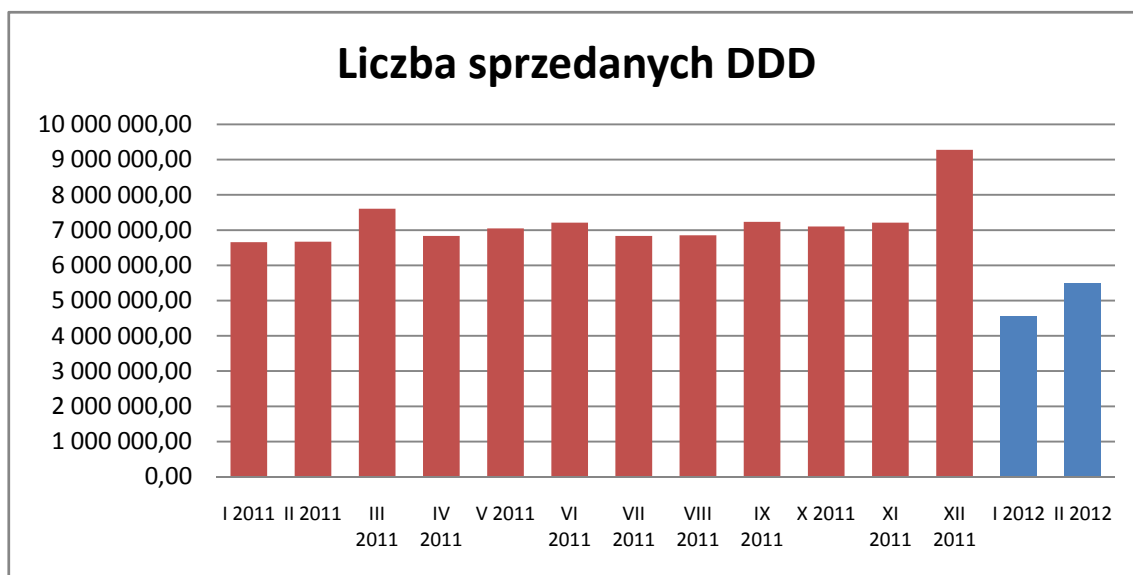
Sprzedż DDD

W roku 2011 sprzedano łącznie około 96,6 mln DDD. W okresie pierwszych 11 miesięcy 2011 roku, odnotowano średnią miesięczną sprzedaż na poziomie ok. 7 mln DDD, podczas gdy w grudniu 2011 r. wartość ta wzrosła lawinowo do ponad 9,2 mln DDD. Tak gwałtowny wzrost można prawdopodobnie tłumaczyć zakupami „na zapas” dokonywanym przed wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [92] a wraz z nią niepewności co do nowych cen i poziomu refundacji leków.

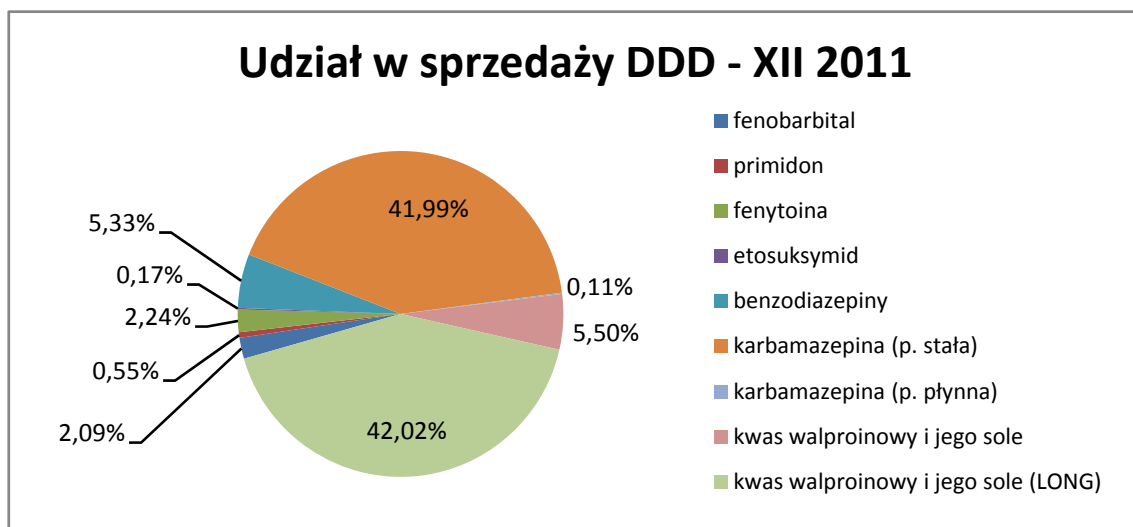
Potwierdzają tę tezę wyniki za pierwsze 2 miesiące roku 2012, kiedy to odnotowano spadek sprzedaży DDD do poziomu odpowiednio około 65% i 78% średniej wartości sprzedaży DDD w pierwszych 11 miesiącach 2011 r. (Rysunek 3)

Zaobserwowano zmianę w udziale w sprzedaży DDD w okresie 2011 roku a dwoma miesiącami 2012 roku. Największy udział w kwocie refundacji odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu. Zanotowano wzrost udziału sprzedaży DDD w roku 2011 z 42,02% w XII 2011 r. do 45,1% w II 2012 r. Drugie miejsce pod względem kwoty refundacji odnotowano dla preparatów karbamazepiny w postaci stałej. Jej udział spadł z 41,99% w XII 2011 do poziomu ok. 39,6% w lutym 2012 r. (Rysunek 4, Rysunek 5)

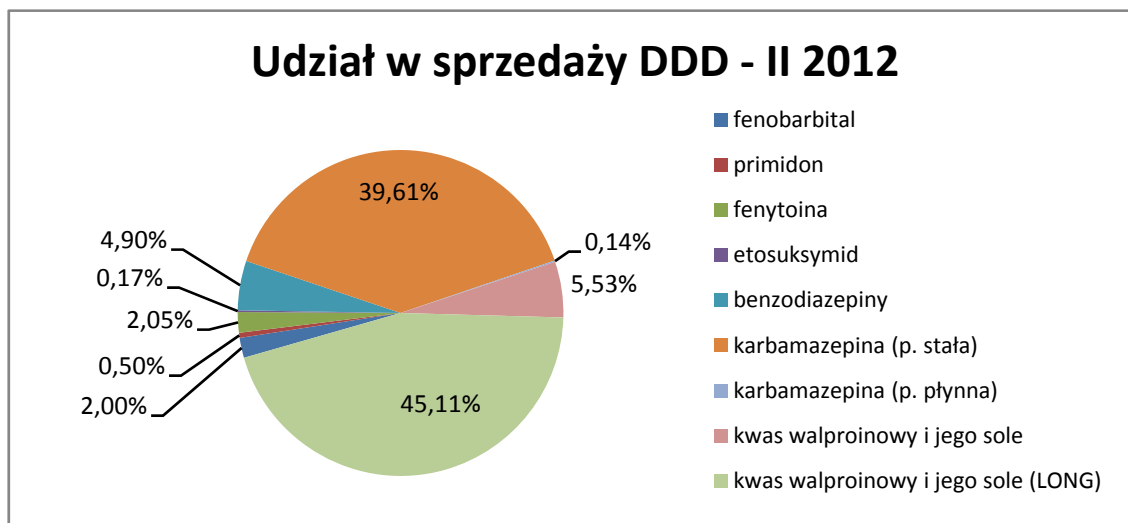
Rysunek 3. Liczba sprzedanych DDD w okresie I 2011 – II 2012



Rysunek 4. Udział w sprzedaży DDD – XII 2011



Rysunek 5. Udział w sprzedaży DDD – II 2012

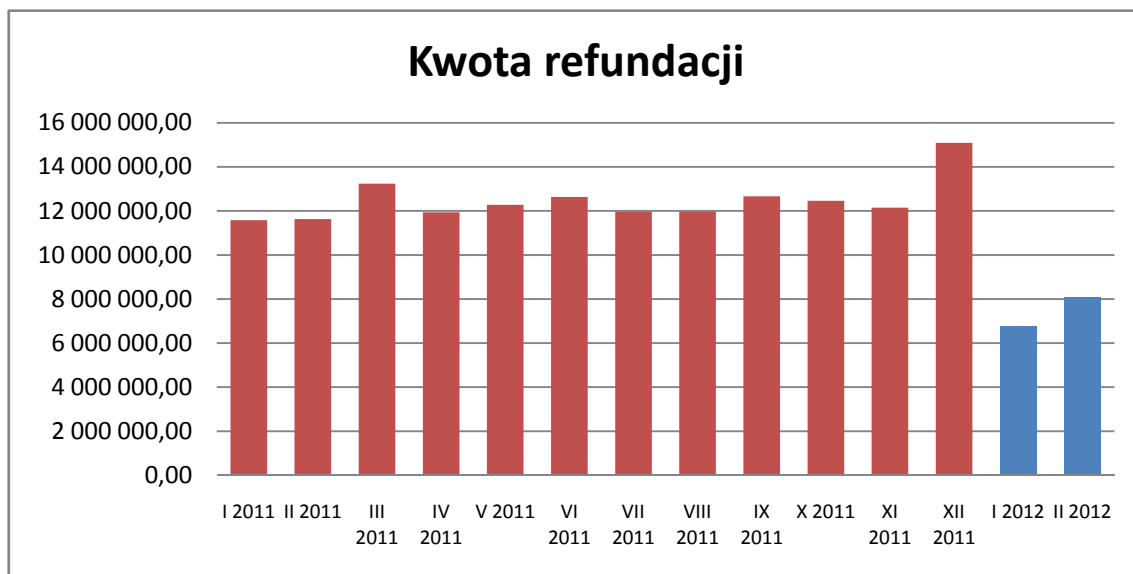


Kwota refundacji

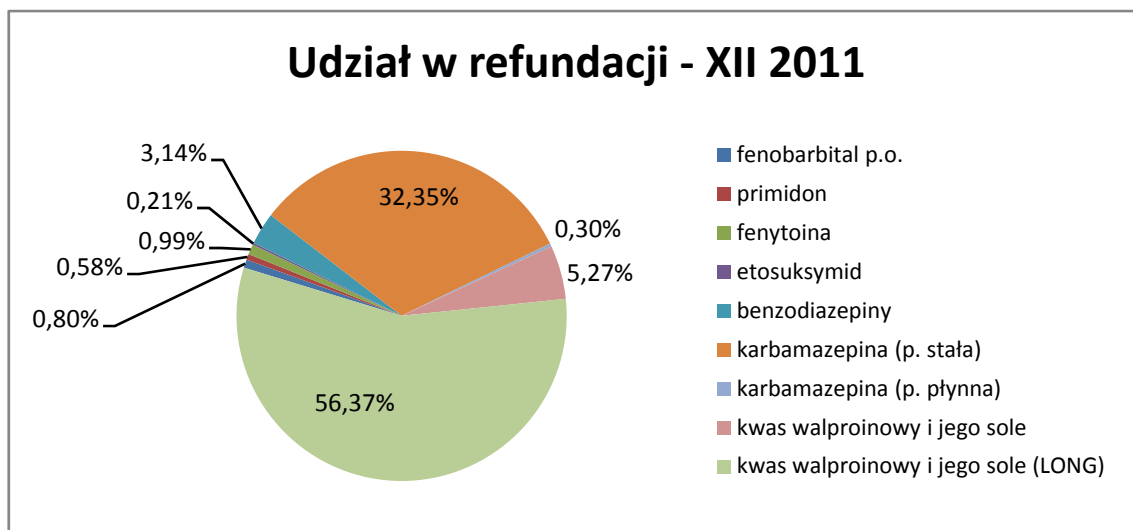
W roku 2011 na refundację płatnik wydał około 149 mln zł, a świadczeniobiorcy dopłacili około 5,8 mln zł. Do tych kwot należy jednak podchodzić ostrożnie z uwagi na duży wzrost sprzedaży preparatów w grudniu 2011 r. w związku z wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [92] i zakupami dokonywanymi „na zapas” przez świadczeniobiorców. Pierwsze miesiące 2012 roku wskazują, że rynek wraca „do normy”, ale zapewne będzie to widoczne najwcześniej po publikacji danych za marzec i kwiecień 2012 r. (Rysunek 6)

Zaobserwowano zmianę w udziale w kwocie refundacji w 2011 roku a dwoma miesiącami 2012 roku. Największy udział w kwocie refundacji odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu. Zanotowano wzrost udziału w refundacji w roku 2011 z 56,37% w XII 2012 r. (w okresie I-XII 2011 r. utrzymywał się w granicach 56-59%) do 67,48% w II 2012 r. Drugie miejsce pod względem kwoty refundacji odnotowano dla preparatów karbamazepiny w postaci płynnej. Jej udział utrzymywał się w granicach 29-32% w roku 2011 i spadł do poziomu ok. 24% w lutym 2012 r. (Rysunek 7, Rysunek 8)

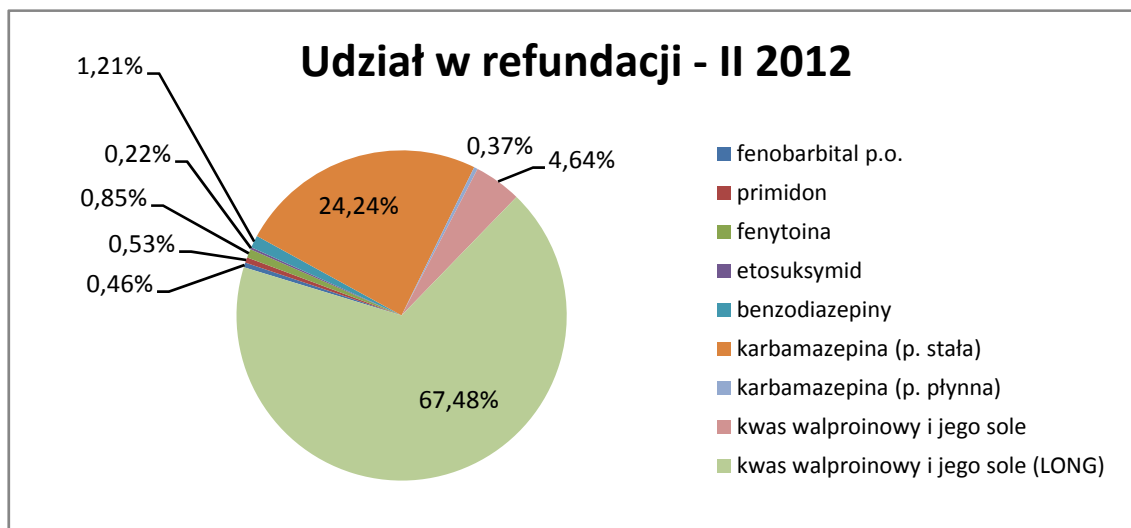
Rysunek 6. Kwota refundacji preparatów w okresie I 2011 – II 2012



Rysunek 7. Udział w refundacji – XII 2011



Rysunek 8. Udział w refundacji – II 2012



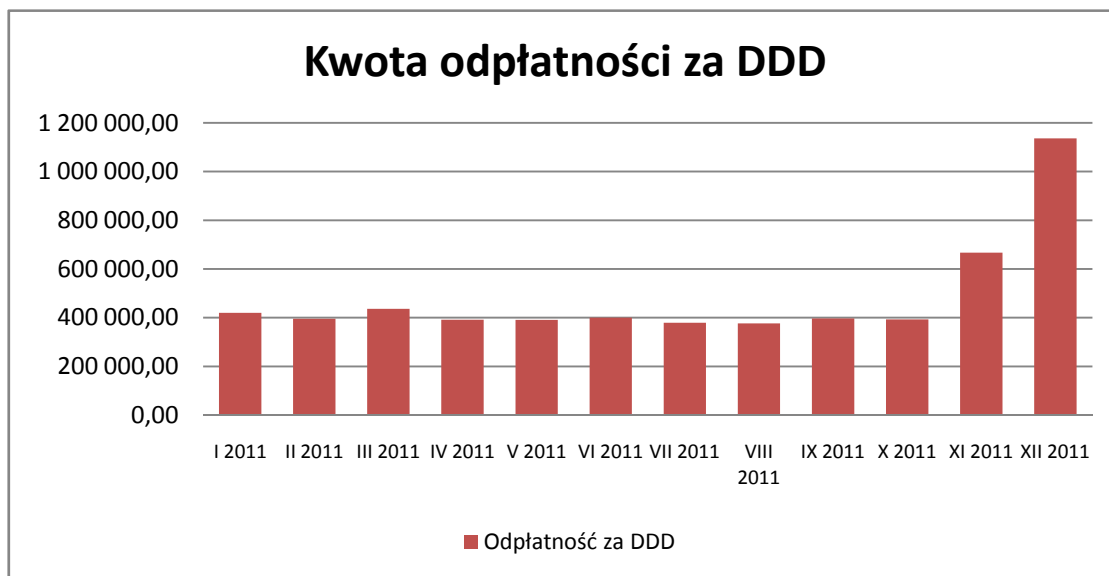
Dopłata świadczeniobiorcy

W roku 2011 świadczeniobiorcy dopłacili około 5,8 mln zł. Do tych kwot należy jednak podchodzić ostrożnie z uwagi na duży wzrost sprzedaży preparatów w grudniu 2011 r. w związku z wejściem w życie Ustawy refundacyjnej [92] i zakupami dokonywanymi „na zapas” przez świadczeniobiorców. NFZ w danych o wartości refundacji za poszczególne miesiące nie publikuje danych odnośnie wartości odpłatności świadczeniobiorców za styczeń i luty 2012 r. (Rysunek 9)

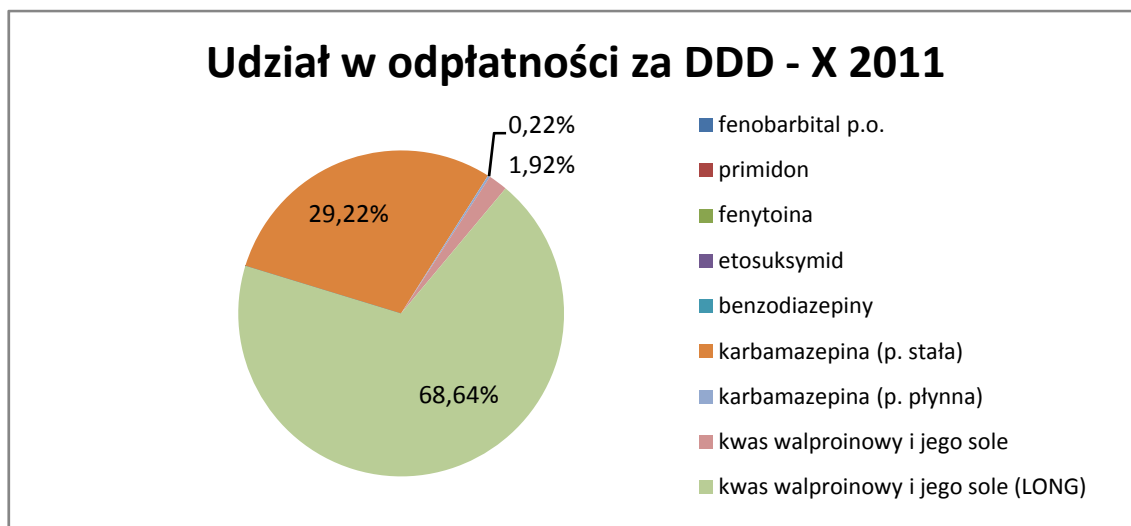
Udział w wartości odpłatności świadczeniobiorców w całkowitej wartości odpłatności w roku 2011 podlegał znaczącym zmianom. Początkowo udział ten dla kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu ulegał począwszy od stycznia 2011 r. z wartości około 74,3% do 68,6% w październiku 2011 r., by przez kolejne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

Zaobserwowano zmianę w udziale w kwocie refundacji w 2011 roku a dwoma miesiącami 2012 roku. Największy udział w kwocie refundacji odnotowano w przypadku kwasu walproinowego o przedłużonym uwalnianiu. Zanotowano wzrost udziału w refundacji w X 2011 z 68,64% do 79,82% w XII 2011. Drugie miejsce pod względem kwoty refundacji odnotowano dla preparatów karbamazepiny w postaci stałej. Jej udział spadł z 29,22% w X 2011 do poziomu ok. 14% w XII 2011 r. (Rysunek 10, Rysunek 11)

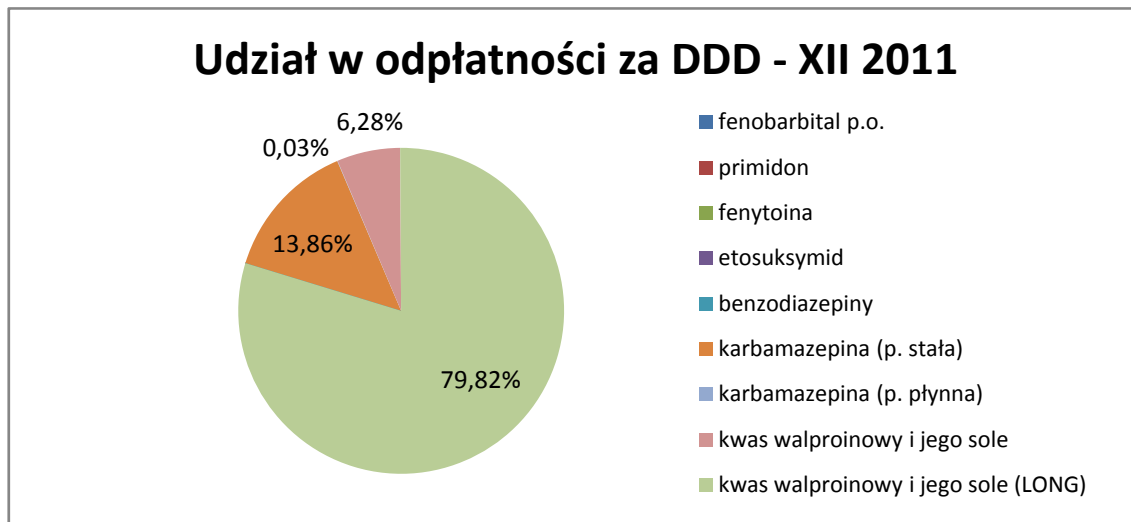
Rysunek 9. Kwota odpłatności świadczeniobiorców w 2011 r.



Rysunek 10. Udział w kwocie odpłatności świadczeniobiorców – X 2011



Rysunek 11. Udział w kwocie odpłatności świadczeniobiorców – XII 2011



W tabelach poniżej (Tabela 17 - Tabela 26) zestawiono dane odnośnie cen, refundacji i dopłat w grupach limitowych we wskazaniu leczenia padaczki.

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

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

W grupie kwasu walproinowego i jego soli w postaci farmaceutycznej o normalnym uwalnianiu refundowanych są 4 preparaty o różnej dawce: Convulex, Dipromal, Depakine oraz Orfiril. Podstawą limitu w tej grupie jest Convulex 300 mg (100 tabl.) z ceną hurtową za DDD 1,13 zł (refundacja 1,26 zł, dopłata świadczeniobiorcy 0,16 zł).

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

Tabela 17. Fenobarbital – grupa limitowa 155.1 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie do podawania doodbytniczego

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

Tabela 18. Fenobarbital – grupa limitowa 155.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie do podawania doustnego

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

Tabela 19. Primidon – grupa limitowa 155.3 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

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

Tabela 20. Fenytoina – grupa limitowa 156.0 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

Preparat	DDD /	Urzędowa	Cena	Cena	Limit	Refundacja	Dopłata	Cena	Refundacja	Dopłata
----------	-------	----------	------	------	-------	------------	---------	------	------------	---------

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

Tabela 21. Etosuksymid – grupa limitowa 157.0 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

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

Tabela 22. Benzodiazepiny – grupa limitowa 158.1 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego

Preparat (Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
CLONAZEPAMUM TZF 2/30	7,50	4,04	4,32	6,05	6,05	2,85	3,20	0,58	0,38	0,43
CLONAZEPAMUM TZF 0,5/30	1,88	3,38	3,62	4,05	1,51	0,00	4,05	1,93	0,00	2,16

Tabela 23. Karbamazepina – grupa limitowa 159.1 -leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
--------------------------------------------------------	------------------	--------------------------	-------------------	----------------------	------------	---------------------	-----------------------	-------------------------	---------------------------	-----------------------------

Amizepin 200/50	10	10,80	11,56	14,59	10,54	7,34	7,25	1,16	0,73	0,73
Finlepsin 200/50	10	10,35	11,07	14,10	10,51	7,34	6,76	1,11	0,73	0,68
Finlepsin 200 retard/50	10	10,35	11,07	14,10	10,54	7,34	6,76	1,11	0,73	0,68
Finlepsin 400 retard/30	12	11,80	12,63	16,15	12,64	9,44	6,71	1,05	0,79	0,56
Finlepsin 400 retard/50	20	20,43	21,86	26,74	21,07	17,87	8,87	1,09	0,89	0,44
Neurotop retard 300/50	15	12,96	13,87	17,90	15,81	12,61	5,29	0,92	0,84	0,35
Neurotop retard 600/50	30	23,65	25,31	31,61	31,61	28,41	3,20	0,84	0,95	0,11
Tegretol CR 200/50	10	11,99	12,83	15,86	10,54	7,34	8,52	1,28	0,73	0,85
Tegretol CR 400/30	12	12,12	12,97	16,50	12,64	9,44	7,06	1,08	0,79	0,59
Timonil 150 retard/50	7,50	8,64	9,24	11,64	7,90	4,70	6,94	1,23	0,63	0,93
Timonil 300 retard/50	15	13,18	14,10	18,14	15,81	12,61	5,53	0,94	0,84	0,37
Timonil 600 retard/50	30	24,27	25,97	32,27	31,61	28,41	3,86	0,87	0,95	0,13

Tabela 24. Karbamazepina – grupa limitowa 159.2 - Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - - płynne postacie farmaceutyczne

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Tegretol 20 mg/ml/100ml	2	6,83	7,31	9,83	8,69	5,49	4,34	3,66	2,75	2,17

Tegretol 20 mg/ml/250ml	5	15,76	16,86	21,73	21,73	18,53	3,20	3,37	3,71	0,64
--------------------------------	----------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Tabela 25. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Refundacja NFZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Cena hurtowa / DDD [zł]	Refundacja NFZ / DDD [zł]	Dopłata pacjenta / DDD [zł]
Convulex 500/100	33,33	35,87	38,38	46,52	46,52	42,96	3,56	1,15	1,29	0,11
Convulex 150/100	10	14,52	15,54	19,29	14,21	11,01	8,28	1,55	1,10	0,83
Convulex 300/100	20	21,06	22,53	28,41	28,41	25,21	3,20	1,13	1,26	0,16
DIPROMAL 200/40	5,33	9,94	10,64	12,94	7,58	4,38	8,56	1,99	0,82	1,61
Convulex , syrop, 50 ml, 100 ml	3,33	8,59	9,19	10,69	4,74	1,54	9,15	2,76	0,46	2,75
Depakine , syrop, 288,2 mg/5ml, 150 ml	5,76	12,84	13,74	16,18	8,19	4,99	11,19	2,38	0,87	1,94
Orfiril 150/50	5	10,29	11,01	13,19	7,10	3,90	9,29	2,20	0,78	1,86
Orfiril 300/50	10	14,06	15,04	18,80	14,21	11,01	7,79	1,50	1,10	0,78
Orfiril 600/50	20	23,64	25,29	31,17	28,41	25,21	5,96	1,26	1,26	0,30
Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny, 300 mg/5ml, 250 ml	10	21,44	22,94	26,69	14,21	11,01	15,68	2,29	1,10	1,57

Tabela 26. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu

Preparat (Nazwa, dawka [mg] / zawartość opakowania)	DDD / opakowanie	Urzędowa cena	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit [zł]	Refundacja NFZ	Dopłata pacjenta	Cena hurtowa /	Refundacja NFZ / DDD	Dopłata pacjenta /
--------------------------------------------------------	---------------------	------------------	-----------------	--------------------	---------------	-------------------	---------------------	-------------------	-------------------------	-----------------------

		zbytu [zł]	[zł]	[zł]		[zł]	[zł]	DDD [zł]	[zł]	DDD [zł]
Depakine Chrono 300/30	6	12,96	13,87	17,65	14,63	11,43	6,22	2,31	1,91	1,04
Depakine Chrono 500, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10	17,82	19,07	24,39	24,39	21,19	3,20	1,91	2,12	0,32
Depakine Chronosphere 100/30	2	5,02	5,37	6,89	4,88	1,68	5,21	2,69	0,84	2,61
Depakine Chronosphere 1000/30	20	42,23	45,19	53,41	48,78	45,58	7,83	2,26	2,28	0,39
Depakine Chronosphere 250/30	5	12,56	13,44	16,80	12,20	9,00	7,80	2,69	1,80	1,56
Depakine Chronosphere 500/30	10	21,11	22,59	27,91	24,39	21,19	6,72	2,26	2,12	0,67
Depakine Chronosphere 750/30	15	31,67	33,89	40,68	36,59	33,39	7,29	2,26	2,23	0,49
ValproLEK 300/30	6	9,72	10,40	14,19	14,19	10,99	3,20	1,73	1,83	0,53
ValproLEK 500/30	10	16,63	17,79	23,10	23,10	19,90	3,20	1,78	1,99	0,32
Absenor 500/100	33,33	56,16	60,09	70,95	70,95	67,39	3,56	1,80	2,02	0,11
Absenor 300/100	20	32,40	34,67	42,89	42,89	39,69	3,20	1,73	1,98	0,16
Orfiril 300 retard/50	10	25,10	26,86	32,17	24,39	21,19	10,98	2,69	2,12	1,10
Orfiril long 1000/50.	33,33	59,08	63,22	74,08	74,08	70,52	3,56	1,90	2,12	0,11
Orfiril long 150/50	5	12,53	13,41	16,77	12,20	9,00	7,77	2,68	1,80	1,55
Orfiril long 300/50	10	25,10	26,86	32,17	24,39	21,19	10,98	2,69	2,12	1,10
Orfiril long 500/50	16,67	35,1	37,56	44,83	40,65	37,45	7,38	2,25	2,25	0,44

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

10.1. Populacja

Populację docelową będą stanowić zarówno dorośli, jak również dzieci i młodzień niezależnie od etiologii napadów padaczkowych.

W odniesieniu do typu napadów padaczkowych populacja docelowa uwzględniona w analizach wchodzących w skład raportu HTA będzie zgodna z populacją pacjentów, u których można stosować lamotryginę w monoterapii zgodnie ze wskazaniami do stosowania wyszczególnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lamitrin®:

- dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej – napady częściowe i uogólnione,
- dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat – typowe napady nieświadomości [16].

W ramach analizy klinicznej dotyczącej oceny skuteczności lamotryginy, tam gdzie będzie to możliwe, przeprowadzona zostanie analiza w podgrupach ze względu na:

- wiek pacjentów (dzieci (≤ 12 lat) / młodzież i dorośli (> 12 lat) / osoby w podeszłym wieku (≥ 60 lat)),
- typ napadów padaczkowych (uogólnione / częściowe, wyodrębnione zostaną również napady nieświadomości występujące u dzieci),
- status terapeutyczny (padaczka nowo zdiagnozowana lub wcześniej nieleczona / padaczka wcześniej leczona).

10.2. Interwencja

Ocenianą interwencją w analizach wchodzących w skład raportu HTA będzie lamotrygina stosowana w monoterapii.

Do analizy zostaną włączone badania kliniczne, w których stosowano lamotryginę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w leczeniu padaczki opisanym w ChPL Lamitrin® [16] albo w schemacie i dawkach zbliżonych do zalecanego.

10.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

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

- karbamazepina,
- walproinian.

Uzasadnienie wyboru komparatorów

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

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

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

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

- karbamazepina,
- walproinian,
- fenobarbital,

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

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

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

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

W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się dwa leki - karbamazepinę oraz walproinian. Zgodnie z ChPL produktów leczniczych obydwa leki są wskazane do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również napadów uogólnionych (rozdział 6), jednak w praktyce klinicznej, co potwierdzają wyniki badania SANAD, w którym oceniano przeciwpadaczkowe leki nowszej generacji względem leków przeciwpadaczkowych starszej generacji [61], karbamazepinę stosuje się częściej w leczeniu napadów częściowych, natomiast walproinian w leczeniu napadów uogólnionych (tzw. istniejące praktyki). Zgodnie z ogólną charakterystyką leków przeciwpadaczkowych przedstawioną w podręczniku A. Szczeklika karbamazepina ma zastosowanie w leczeniu napadów częściowych prostych, złożonych i wtórnie uogólnionych, w leczeniu padaczki objawowej z napadami częściowymi u kobiet planujących ciążę, w ciąży i karmiących, u chorych w wieku podeszłym o stabilnym stanie zdrowia oraz u chorych ze współistniejącą depresją, natomiast kwas walproinowy w leczeniu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, nieświadomości i mioklonicznych oraz wtórnie uogólnionych, w leczeniu padaczki idiopatycznej uogólnionej i objawowej uogólnionej u chorych w wieku podeszłym o stabilnym stanie zdrowia i u chorych ze współistniejącą depresją [3]. Lamotrygina także wskazana jest do stosowania zarówno w leczeniu napadów częściowych, jak również uogólnionych, dlatego prawdopodobnie zastąpiłaby na rynku oba leki.

W analizie klinicznej zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa lamotryginy względem karbamazepiny i walproinianu, jako obecnie stosowanej i najczęstszej praktyki w leczeniu napadów częściowych i uogólnionych, odpowiednio. W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne porównujące lamotryginę zarówno z karbamazepiną,

jak również z walproinianem (rozdział 8.5), dlatego analiza zostanie oparta na badaniach bezpośrednio porównujących leki.

10.4. Punkty końcowe

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

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

10.5. Metodyka analiz

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

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa lamotryginy względem karbamazepiny i walproinianu w monoterapii padaczki.

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

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej ocenia się, że porównanie bezpośrednie lamotryginy możliwe jest zarówno względem karbamazepiny, jak również walproinianu.

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

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

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

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

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

11. Bibliografia

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

-
15. Epilepsy Society:
<http://www.epilepsysociety.org.uk/Forprofessionals/Articles/Medicaltreatmentofepilepsy>
[dostęp: 19.04.2012]
 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin - http://leki.urpl.gov.pl/files/Lamitrin_50.pdf
[dostęp: 18.05.2012]
 17. FDA – Lamotrygina -
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchType=BasicSearch&SearchTerm=LAMOTRIGINE> [dostęp: 18.05.2012]
 18. Charakterystyka produktu Leczniczego Amizepin –
http://leki.urpl.gov.pl/files/AMIZEPIN_200.pdf [dostęp: 18.05.2012]
 19. FDA – Karbamazepina -
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&searchTerm=carbamazepine&SearchType=BasicSearch> [dostęp: 18.05.2012]
 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex -
http://leki.urpl.gov.pl/files/Convulex_150_300_500.pdf [dostęp: 18.05.2012]
 21. FDA – Kwas walproinowy -
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.SearchAction&SearchTerm=valproic_acid&SearchType=BasicSearch [dostęp: 18.05.2012]
 22. Taylor Stephen, Tudur Smith Catrin, Williamson Paula R, Marson Anthony G; Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003; 2
 23. Tudur Smith Catrin, Marson Anthony G, Williamson Paula R; Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001; 4
 24. Tudur Smith Catrin, Marson Anthony G, Williamson Paula R; Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003; 1
 25. Tudur Smith Catrin, Marson Anthony G, Clough Helen E, Williamson Paula R; Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2002; 2
 26. Marson Anthony G, Williamson Paula R, Hutton Jane L, Clough Helen E, Chadwick David W; Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2000; 3
 27. Posner Ewa B, Mohamed Khalid K, Marson Anthony G; Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2005; 4
 28. Powell Graham, Saunders Matthew, Marson Anthony G; Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010; 1
 29. Gamble Carrol L, Williamson Paula R, Marson Anthony G; Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2006; 1
 30. Koch Marcus W, Polman Susanne KL; Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2009; 4
 31. Muller Martie, Marson Anthony G, Williamson Paula R; Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2006; 2
 32. Xiao Yousheng, Gan Lu, Wang Jin, Luo Man, Luo Hongye; Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2012; 1
-

-
33. Connock M, Frew E, Evans B W, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, Li Wan Po A, Sandercock J; The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic review; *Health Technology Assessment*; 2006; 10; 7: 1-134
 34. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculpher M, Drummond M, Forbes C Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation; *Health Technology Assessment*; 2005; 9; 15: 1-157
 35. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G; Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies (Structured abstract); *Drug Safety*; 2010; 33; 1: 73-79
 36. Lo BW, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can J Neurol Sci.* 2011 May;38(3):475-86.
 37. Pal D K; Phenobarbital for childhood epilepsy: systematic review (Provisional abstract); *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*; 2006; 7; 1: 31-42
 38. Bang L M, Goa K L; Oxcarbazepine: a review of its use in children with epilepsy (Provisional abstract); *Pediatric Drugs*; 2003; 5; 8: 557-573
 39. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Oct;22(10):945-50.
 40. Weijenberg A, Offringa M, Brouwer OF, Callenbach PM. RCTs with new antiepileptic drugs in children: a systematic review of monotherapy studies and their methodology. *Epilepsy Res.* 2010 Sep;91(1):1-9.
 41. Choi H, Morrell MJ. Review of lamotrigine and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Feb;4(2):243-51.
 42. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs.* 2000 Jul-Aug;2(4):299-330.
 43. Marciani MG, Spanedda F, Mattia D. Neurophysiologic and neuropsychologic profiles of lamotrigine in epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1999 May-Jun;22(3):159-63.
 44. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu padaczki lekoopornej
http://aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja_rady_konsultacyjnej_aotm_07_2007.pdf
[dostęp: 19.04.2012]
 45. Stanowisko nr 61/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. w sprawie finansowania zonisamidu (Zonegran®) w leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z padaczką lekooporną z napadami częściowymi przechodzącymi lub nieprzechodzącymi w napady uogólnione
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_61_17_2008_zonisamid_Zonegran.pdf [dostęp: 19.04.2012]
 46. Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych lakoamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_46_14_2009_lakoamid_Vimpat.pdf
[dostęp: 19.04.2012]
 47. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Vimpat (lakoamid) we wskazaniu: leczenie padaczki w III rzucie jako świadczenia gwarantowanego
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/aktualnosci/2012/Uchwala_17_3_2012.pdf
[dostęp: 19.04.2012]
-

-
48. Komunikat Agencji Oceny Technologii Medycznych
http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=597&searched=padaczk&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 [dostęp: 25.04.2012]
 49. Zlecenia Ministra Zdrowia – grudzień 2009 r.
http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=194&searched=levet&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 [dostęp: 19.04.2012]
 50. HAS - http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_990417/lamictal/-lamicstart-lamotrigine-anti-epileptique-synthese-d-avis?xtmc=&xtcr=1 [dostęp: 24.05.2012]
 51. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R et al.; Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial; *Lancet neurology* 2011, VL: 10, NO: 10, PG: 881-90
 52. Sivkova SN, Mukhin Klu, Zaïkova FM.; [Efficacy of treatment of focal forms of epilepsy in children with antiepileptic drugs of different generations]; *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(6):42-8.
 53. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E et al.; Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age; *Epilepsy & behavior : E&B* 2010, VL: 17, NO: 3, PG: 395-401
 54. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP et al.; Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine; *Epilepsia* 2009, VL: 50, NO: 8, PG: 1841-9
 55. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J et al.; An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly; *Epilepsia* 2007, VL: 48, NO: 7, PG: 1292-302
 56. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al.; Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy; *The New England journal of medicine* 2010, VL: 362, NO: 9, PG: 790-9
 57. Cumbo E, Ligorì LD; Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease; *Epilepsy & behavior : E&B* 2010, VL: 17, NO: 4, PG: 461-6
 58. Nejad SEM, Nikpour MRA, Rahim F et al.; A randomized open-label comparison of lamotrigine and valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy; *International Journal of Pharmacology* 2009, VL: 5, NO: 5, PG: 313-8
 59. Kwan P, Yip FP, Hui AC et al.; Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: a prospective randomized study; *Epilepsy & behavior : E&B* 2009, VL: 14, NO: 4, PG: 610-6
 60. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM et al.; Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine; *Annals of neurology* 2008, VL: 64, NO: 2, PG: 200-11
 61. Marson AG, Appleton R, Baker GA et al.; A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial; *Health technology assessment (Winchester, England)* 2007, VL: 11, NO: 37; PG: iii-iv, ix-x, 1-134
 62. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al.; The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial; *Lancet* 2007, VL: 369, NO: 9566, PG: 1000-15
 63. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al.; The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial; *Lancet* 2007, VL: 369, NO: 9566, PG: 1016-26
-

-
64. Bonnett L, Smith CT, Smith D, et al.; Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial; *Lancet Neurol.* 2012 Apr;11(4):331-40.
 65. Coppola G, Auricchio G, Federico R et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia.* 2004 Sep;45(9):1049-53.
 66. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al.; Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure; *Clinical neuropharmacology* 2007, VL: 30, NO: 4, PG: 189-95
 67. Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP et al.; Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy; *Epilepsy research* 2007, VL: 75, NO: 2-3, PG: 122-9
 68. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al.; New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine; *Neurology* 2005, VL: 64, NO: 11, PG: 1868-73
 69. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H et al.; The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults; *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2005, VL: 14, NO: 8, PG: 597-605
 70. Biton V, Levisohn P, Hoyler S et al.; Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial; *Journal of child neurology* 2003, VL: 18, NO: 2, PG: 133-9
 71. Biton V, Mirza W, Montouris G et al.; Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy; *Neurology* 2001, VL: 56, NO: 2, PG: 172-7
 72. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H et al.; Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy; *Epilepsia* 2002, VL: 43, NO: 9, PG: 993-1000
 73. Sackellares JC, Kwong WJ, Vuong A et al.; Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: A double-blind comparison with valproate; *Epilepsy & Behavior* 2002, VL: 3, NO: 4, PG: 376-382
 74. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al.; A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy; *Epilepsy research* 2001, VL: 46, NO: 2, PG: 145-55
 75. Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A et al.; Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: a double-blind comparison with valproate; *Epilepsy & Behavior* 2001, VL: 2, NO: 1, PG: 28-36
 76. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L et al.; A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure; *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2000, VL: 9, NO: 6, PG: 375-9
 77. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ et al.; Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin; *Epilepsia* 1999, VL: 40, NO: 5, PG: 601-7
 78. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L; Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group; *Epilepsy research* 1999, VL: 37, NO: 1, PG: 81-7
 79. Reunanen M, Dam M, Yuen AW; A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy; *Epilepsy research* 1996, VL: 23, NO: 2, PG: 149-55
-

-
80. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW; Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group; Lancet 1995, VL: 345, NO: 8948, PG: 476-9
 81. Severi S, Muscas GC, Bianchi A, Zolo P; Efficacy and safety of Lamotrigine monotherapy in partial epilepsy; Bollettino Lega Italiana Contro L'Epilessia 1994, VL: -, NO: 86-87, PG: 149-151
 82. Eun SH, Eun BL, Lee JS, et al.; Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy; Brain Dev. 2012 Apr 19. [Epub ahead of print]
 83. Lee S-A, Lee H-W, Heo K et al.; Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy; Seizure 2011, VL: 20, NO: 1, PG: 49-54
 84. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. Neurology. 1998 Oct;51(4):1018-25.
 85. Uchwała Nr 6/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 czerwca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4493> [dostęp: 12.04.2012]
 86. Uchwała Nr 18/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4590> [dostęp: 12.04.2012]
 87. Uchwała Nr 25/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4716> [dostęp: 12.04.2012]
 88. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848> [dostęp: 12.04.2012]
 89. Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4873> [dostęp: 16.04.2012]
 90. Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4914> [dostęp: 16.05.2012]
 91. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> [dostęp: 04.05.2012]
 92. USTAWA z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696)
-

12. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana populacja docelowa	8
Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE [3]	10
Tabela 3. Klasyfikacja napadów padaczkowych według ILAE [6]	11
Tabela 4. Zalecenia wytycznych w odniesieniu do lamotryginy w leczeniu padaczki	19
Tabela 5. Leki przeciwpadaczkowe I rzutu lub rekomendowane/efektywne klinicznie w poszczególnych typach napadów padaczkowych	21
Tabela 6. Leki przeciwpadaczkowe I rzutu lub rekomendowane/efektywne klinicznie w poszczególnych zespołach padaczkowych	22
Tabela 7. Rekomendacje wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie stosowania lamotryginy w monoterapii napadów padaczkowych	27
Tabela 8. Zestawienie wskazań rejestracyjnych zgodnie z ChPL – leki refundowane w Polsce we wskazaniu padaczka oraz lamotrygina	37
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	43
Tabela 10. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych dla różnych LPP w leczeniu padaczki	45
Tabela 11. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	51
Tabela 12. Zestawienie odnalezionych badań RCT dla lamotryginy	56
Tabela 13. Źródła danych sprzedażowych	63
Tabela 14. Źródła cen preparatów i limitów cenowych	64
Tabela 15. Lamotrygina – grupa limitowa 163.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	68
Tabela 16. Lamotrygina – grupa limitowa 163.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	69
Tabela 17. Fenobarbital – grupa limitowa 155.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie do podawania doodbytniczego	78
Tabela 18. Fenobarbital – grupa limitowa 155.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie do podawania doustnego	78

Tabela 19. Primidon – grupa limitowa 155.3 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	78
Tabela 20. Fenytoina – grupa limitowa 156.0 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	78
Tabela 21. Etosuksymid – grupa limitowa 157.0 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	79
Tabela 22. Benzodiazepiny – grupa limitowa 158.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	79
Tabela 23. Karbamazepina – grupa limitowa 159.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	79
Tabela 24. Karbamazepina – grupa limitowa 159.2 - Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - - płynne postacie farmaceutyczne	80
Tabela 25. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.1 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu.....	81
Tabela 26. Kwas walproinowy i jego sole – grupa limitowa 161.2 - leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	81