



---

**Stanowisko nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych  
lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®) w leczeniu padaczki lekoopornej, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Lakoamid jest nowym preparatem o swoistym, niedokładnie poznanym mechanizmie działania, którego efektywność kliniczna jest porównywalna z innymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Lek ten jest krótko na rynku i brak jest wiarygodnych danych na temat jego bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Jednocześnie, koszty leczenia lakoamidem są wysokie. Wobec tego brak jest obecnie podstaw do finansowania tego preparatu ze środków publicznych.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PLE-460-8152-4/JM/09 z dnia 6 marca 2009r.), na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentacji został dostarczony do AOTM 13 lutego 2009r.

**Problem zdrowotny**

Padaczka jest przewlekłym zaburzeniem neurologicznym charakteryzującym się nawracającymi napadami, powstającymi w wyniku zaburzonej czynności bioelektrycznej mózgu. Istnieje wiele typów napadów, które dzieli się między innymi na napady uogólnione oraz napady częściowe (ogniskowe).<sup>1</sup>

Ocenia się, że w Polsce padaczka występuje u 260 000 – 300 000 osób. Napady częściowe stwierdza się u 70% chorych, z których u ok. 30 %, czyli ogółem u 55 000 – 60 000 osób, w tym u ok. 30 000 – 40 000 osób powyżej 16 r.ż., choroba jest oporna na leczenie.<sup>4</sup>

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 padaczce zależy przede wszystkim od jej etiologii.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



## Obecna standardowa terapia

Podstawą terapii padaczki jest farmakoterapia, której skuteczność zależy od postaci klinicznej padaczki, częstości i ciężkości napadów, rozległości współistniejących uszkodzeń mózgu, wieku chorego i czasu trwania padaczki. Politerapia powinna być wprowadzana tylko w przypadku nieskuteczności monoterapii.<sup>5</sup>

Nie istnieje jedna, obowiązująca definicja padaczki lekoopornej. Jedną z przyjętych definicji pozwala na rozpoznanie tego typu padaczki, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych leków przeciwpadaczkowych właściwych dla danego typu napadów, w najwyższych tolerowanych dawkach, przez 2 lata, nie zmniejsza w znaczący sposób liczby napadów (redukcja napadów mniejsza niż 50% względem stanu wyjściowego).<sup>2</sup>

W Polsce w padaczce lekoopornej stosowane są kombinacje praktycznie wszystkich leków starej generacji, takich jak:– karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina oraz leków nowej generacji, takich jak felbamat, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, poza zonisamidem i pregabaliną.<sup>5</sup>

Leki nowej generacji, pomimo wskazań do stosowania w monoterapii w nowo zdiagnozowanej padaczce, są stosowane głównie w terapii dodanej w padaczce lekoopornej, głównie względu na koszty leczenia.<sup>5</sup>

## Proponowana terapia

Lakozamid (R-2-acetamido-N-benzyl-3-metoksypropionamid) należy do aminokwasów funkcjonalizowanych. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego lakozamidu nie został poznany. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* wykazały, że lakozamid wybiórczo nasila powolną inaktywację napięciowo-zależnych kanałów sodowych, co prowadzi do stabilizacji nadmiernie pobudliwych neuronalnych błon komórkowych. Ponadto, lakozamid wiąże się z białkiem pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę (CRMP-2) – fosfoproteiną, która ulega ekspresji głównie w układzie nerwowym i bierze udział w różnicowaniu neuronalnym i regulacji wzrostu aksonów.

Lek ten jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów padaczkowych częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat.

Zalecana dawka początkowa lakozamidu wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do osiągnięcia wstępnej dawki terapeutycznej 100 mg dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji, dawka podtrzymująca może być następnie co tydzień zwiększana o 50 mg dwa razy na dobę, do osiągnięcia maksymalnej zalecanej dawki dobowej 400 mg (200 mg dwa razy na dobę).<sup>6</sup>

## Skuteczność proponowanej terapii

Dowody naukowe na skuteczność lakozamidu przedstawiono w formie przeglądu systematycznego, na który składały się trzy randomizowane badania kliniczne. Porównywano efektywność kliniczną lakozamidu z placebo, które dodawano do podstawowej terapii. Brak jest badań porównujących lakozamid z innymi lekami przeciwpadaczkowymi nowej generacji.

Lakozamid w dawce 400 mg na dobę istotnie zwiększał szansę 50% redukcji częstości napadów padaczkowych – OR 2,33 (95% CI 1,70-3,19) oraz istotnie zmniejszał liczbę napadów padaczkowych w ciągu miesiąca – 15-28% w zależności od badania.

Lakozamid w dawce 200 mg słabiej kontrolował napady, zwiększając szansę 50% redukcji częstości napadów padaczkowych – OR 1,62 (95% CI 1,10-2,37) oraz niewiele zmniejszał częstotliwość napadów – ok. 14%, podczas gdy w jednym badaniu różnica między lakozamidem a placebo dla tego punktu końcowego była nieistotna statystycznie.

Wyniki badań jakości życia pacjentów leczonych lakozamidem były sprzeczne.<sup>7</sup>

W zgodnej opinii ekspertów, lakozamid nie wnosi nowej jakości do grupy leków stosowanych w padaczce lekoopornej.<sup>4,5</sup>

## Bezpieczeństwo terapii

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lakozamidu pochodzące z badań klinicznych są niepełne, gdyż jednym z kryteriów wyłączenia pacjentów z tych badań było stwierdzenie jakiegokolwiek schorzenia natury fizycznej lub psychicznej, które mogłoby wpłynąć na kondycję zdrowotną pacjenta wpływając jednocześnie na możliwość udziału w badaniu.

Działania niepożądane były bardziej nasilone w grupie leczonej lakozamidem 400mg na dobę i były jednym z kryteriów możliwości obniżenia dawki w badaniach klinicznych.<sup>7</sup>

Do najczęstszych działań niepożądanych lakozamidu należą objawy ze strony centralnego układu nerwowego oraz układu pokarmowego, jak bóle i zawroty głowy, zaburzenia równowagi i koordynacji, zaburzenia pamięci oraz funkcji poznawczych, senność, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia.

U pacjentów z padaczką niezbyt często zgłaszano występowanie działań niepożądanych w postaci bloku przedsionkowo komorowego I<sup>o</sup>, odpowiednio: 0,7%; 0%; 0,5 % oraz 0% dla lakozamidu 200 mg, 400 mg, 600 mg i placebo. U osób leczonych lakozamidem nie stwierdzano bloków drugiego lub wyższego stopnia. Omdlenia występowały niezbyt często, a częstość ich występowania w grupie leczonej lakozamidem (0,1%) oraz w grupie placebo (0,3%) była podobna.

W badaniach interakcji lakozamid nie wykazywał istotnego wpływu na stężenie karbamazepiny i kwasu walproinowego w osoczu i odwrotnie, karbamazepina i kwas walproinowy nie wykazywały istotnego wpływu na stężenie lakozamidu w osoczu. Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych, o których wiadomo, że indukują enzymy wątrobowe (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital w różnych dawkach) zmniejsza ekspozycję systemową na lakozamid o 25%.<sup>6</sup>

## Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna przeprowadzona dla krótkiego horyzontu dwóch lat, oparta na kontrowersyjnych założeniach dotyczących praktyki klinicznej w Polsce wykazała, że koszt uniknięcia jednego napadu padaczki przy zastosowaniu terapii skojarzonej z lakozamidem wynosi ok. 390 zł, a koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) ok. 160 tys. zł. Wyniki były zależne głównie od efektywności klinicznej a szczególnie od przyjętych w modelu poziomów użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, obejmująca jedynie koszty farmakoterapii, wykazała, że finansowanie lakozamidu na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi wydatkami rzędu 1,5 mln zł w pierwszym roku refundacji, 9,5 mln w drugim i ok. 13,5 mln zł w trzecim roku refundacji.<sup>6</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wskazujące że lakozamid ma efektywność kliniczną nieróżniącą się od innych leków nowej generacji i nie ma przekonujących dowodów, iż poprawia on istotnie możliwości leczenia padaczki lekoopornej, Rada Konsultacyjna stwierdziła, że obecnie nie ma podstaw do rekomendowania finansowania ze środków publicznych preparatu Vimpat.

## Piśmiennictwo:

1. WHO, Epilepsy. [www.who.int/topics/epilepsy/en](http://www.who.int/topics/epilepsy/en)
2. Białecka M., Hnatyszyn G., Bielicka-Cymerman J., Drożdżik M. Znaczenie polimorfizmu genu MDR-1 w patogenezie i leczeniu padaczki lekoopornej. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2005; 39, 6: 476-481
3. Szczeklik A. red.: *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006
4. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n med. D. Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii
5. Stanowisko eksperckie Prof. dr hab. n med. Joanny Jędrzejczak, Prezesa Polskiego Towarzystwa Epileptologii
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat
7. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę