



**Stanowisko nr 28/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r.
w sprawie finansowania lamotryginy (Lamitrin®)
w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych lamotryginy (Lamitrin®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych, z odpłatnością ryczałtową.

Uzasadnienie rekomendacji

Lamotrygina jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza w profilaktyce i leczeniu epizodów depresyjnych i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów z niezadawalającym efektem innych leków stabilizujących nastrój. Jej stosowanie w tym wskazaniu jest zalecane w wielu wytycznych i stanowiskach. Wobec tego celowe jest finansowanie lamotryginy ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-2/CK/08 z dnia 11 stycznia 2008 roku) na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) obejmuje grupę nawracających zaburzeń afektywnych, w których przebiegu występują przeciwstawne zaburzenia nastroju i aktywności - zespoły depresyjne i maniakalne lub stany hipomanii. U większości chorych są one oddzielone okresami zdrowia (remisja), u części pojawiają się bezpośrednio po sobie. Epizody manii charakteryzują się podwyższeniem nastroju i napędu z jednoczesnym brakiem krytycyzmu. Depresja przebiega z obniżeniem nastroju, ogólnym zniechęceniem i jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu poprzez próby samobójcze. Choroba znacznie zaburza funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie. Rozróżnia się typ I choroby, w którym wystąpił przynajmniej jeden epizod manii w ciągu życia pacjenta, przemiennie z epizodami depresji oraz typ II, w którym okresy hipomanii przeplatają się z epizodami depresji.

Szczególnie ciężką odmianą choroby afektywnej dwubiegunowej jest postać z szybką zmianą faz (rapid cycling). Charakteryzuje się ona występowaniem co najmniej 4 epizodów chorobowych (maniakalnych, depresyjnych lub mieszanych) w ciągu roku. Ocenia się, że występuje ona u 10–20% pacjentów z ChAD. [1]

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



Na typ I ChAD choruje 1–2 proc. populacji, natomiast rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w których występują stany hipomaniakalne lub inne cechy dwubiegunowości (typ II ChAD) może sięgać nawet 4–5 proc. populacji. [1]

Obecna standardowa terapia

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej polega głównie na odpowiednio dobranej farmakoterapii, modyfikowanej w zależności od aktualnej fazy schorzenia oraz odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Celem jest zapobieganie epizodom manii i depresji oraz leczenie zaburzeń nastroju w okresie objawowym.

Podstawą terapii ChAD są leki normotymiczne, (stabilizujące nastrój). Są to leki skuteczne w ostrym epizodzie manii lub depresji, które jednocześnie mają działanie profilaktyczne i niepowodujące pogorszenia w żadnym z istotnych elementów choroby afektywnej dwubiegunowej. Do klasycznych leków normotymicznych zaliczane są sole litu oraz leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina i walproiniany). Potencjał normotymiczny wykazują również atypowe leki przeciwpsychotyczne, jak risperidon, olanzapina i klozapina. Jako leczenie wspomagające, w ChAD są stosowane klasyczne neuroleptyki, które mogą powodować obniżenie nastroju oraz leki przeciwdepresyjne, które mogą sprzyjać występowaniu stanów manii. [1]

Proponowana terapia

Lamotrygina należy do grupy leków przeciwdrgawkowych. Mechanizm działania leku polega na blokowaniu zależnych od różnicy potencjałów kanałów sodowych i w konsekwencji na hamowaniu powtarzających się z dużą częstotliwością wyładowań potencjałów czynnościowych neuronów. Ponadto, lek ten hamuje nadmierne uwalnianie glutaminianu (aminokwasu, który odgrywa kluczową rolę w postawianiu napadów padaczkowych), tym samym blokuje powstawanie potencjałów czynnościowych wywołanych przez glutaminian. [2]

Lamotrygina zarejestrowana jest do terapii padaczki u dorosłych oraz u dzieci powyżej 2 lat, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Jest również zarejestrowana do leczenia pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, z ryzykiem wystąpienia w przyszłości kolejnego epizodu depresyjnego. W profilaktyce epizodów maniakalnych należy rozważyć leczenie skojarzone. Skuteczność lamotryginy w manii nie została ustalona. [2]

Przedstawiony wniosek dotyczy stosowania lamotryginy w leczeniu ChAD. Lek jest obecnie refundowany w terapii padaczki. [3]

W leczeniu ChAD preparat dostępny jest w postaci tabletek 25 mg, 50 mg i 100 mg. Tabletki 2 mg i 5 mg nie są wskazane w leczeniu ChAD. W celu zapobiegania nawrotom epizodów depresyjnych należy stosować ustalony schemat dawkowania lamotryginy. W okresie wprowadzania lamotryginy należy stopniowo zwiększać dawkę w celu osiągnięcia po 6 tygodniach dawki podtrzymującej stabilizację. Wówczas, jeśli istnieją wskazania kliniczne, można odstawić inne leki psychotropowe i leki przeciwpadaczkowe. Zwykle dawka docelowa zapewniająca optymalną reakcję na leczenie wynosi 200 mg na dobę w monoterapii oraz od 100 mg do 400 mg w terapii skojarzonej z innymi preparatami. [2]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody sugerują, że skuteczność lamotryginy w leczeniu długoterminowym (76 tygodni obserwacji) jest porównywalna do skuteczności litu pod względem czasu do interwencji związanej z zaostrzeniem choroby o charakterze depresyjnym. Również porównywalny był czas do przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu. Natomiast w przypadku manii, lamotrygina miała podobną efektywność do placebo. [3]

Obserwacje te potwierdziły badania za pomocą subiektywnych kwestionariuszy dotyczących nasilenia depresji (HAM-D) lub manii (MRS) oraz ogólnego stanu pacjenta (GAS, GCI). Jedynie w przypadku manii lamotrygina nie wykazała przewagi nad placebo. Różnice w wynikach dla lamotryginy i litu

przemawiały nieznacznie, ale istotnie, na korzyść lamotryginy, natomiast brak jest danych, jakie znaczenie kliniczne ma ta różnica. [3]

Wyniki przedstawionej analizy są zbieżne z innymi doniesieniami wtórnymi. [4]

Bezpieczeństwo terapii

Charakterystycznym dla lamotryginy działaniem niepożądanym jest wysypka skórna występująca w 9-14% przypadków, mogąca się sporadycznie rozwinąć do zespołu Stevensa-Johnsona. [2]

Lamotrygina często powoduje występowanie bólów głowy, mięśni i stawów oraz pleców. Badania u pacjentów cierpiących na padaczkę sugerują, że lek może prowokować również działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci zawrotów głowy, senności i drżeń. [2]

Dane gromadzone prospektywnie w rejestrze pacjentek stosujących lamotryginę w monoterapii w I trymestrze ciąży nie wskazują na wyższe niż w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia wad wrodzonych, brak jest natomiast danych dotyczących leczenia skojarzonego. [2]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna, ze względu na niejasne założenia i wątpliwości dotyczące danych wejściowych do modelu, ma ograniczoną wiarygodność. Koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł 28 tys. zł w przypadku zastosowania lamotryginy jako leczenia II rzutu po licie i ponad 230 tys. zł dla lamotryginy jako leku I rzutu. Brak analizy wrażliwości uniemożliwił ocenę niepewności tych wskaźników. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego dotyczy jednego roku, jest nieaktualna i nie przedstawia wartości decyzyjnej. [2]

Angielski NICE rekomenduje stosowanie lamotryginy w przewlekłym leczeniu epizodów depresyjnych, dopuszcza możliwość terapii łączonej z litem, ale nie rekomenduje stosowania lamotryginy jako leku I rzutu w ostrych epizodach depresji w przebiegu ChAD. [5]

Piśmiennictwo:

1. Rybakowski J., Choroba afektywna dwubiegunowa - współczesne poglądy na leczenie. Przewodnik Lekarza 2005; 4: 59-65
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin
3. Materiały przedstawione przez wnioskodawcę.
4. Oregon Health and Science University, Drug Class Review, Antiepileptic Drugs for Indications Other Than Epilepsy, Final Report Update 2, Październik 2008.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence, The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, Lipiec 2006.